

JP2001039950

Title:
N-ACYL CYCLIC AMINE DERIVATIVE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having highly selective antagonistic actions on muscarine M3 receptors and useful for treating diseases in the respiratory system such as chronic obstructive pulmonary diseases, asthma, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema or rhinitis. **SOLUTION:** This compound is represented by formula I [A1 to A3 are each a (substituted) 1-3C alkylene; Ar is a (substituted) aryl or the like; (k), (m) and (n) are each 0 or 1; R1 is a (substituted) 4-5C cycloalkyl; R2 and R3 are each H, a 1-8C alkyl or the like; R4 is H, a (substituted) 1-10C alkyl or the like; R5 is H, a lower alkyl or the like; and R6 is H or a lower alkyl], e.g. (1S,7 R)-9- (2R)-2-((1R)-3,3-difluorocyclopentyl)-2-hydroxy-2-phenylacetyl}-4- iminomethyl-4,9-diazabicyclo[5.3.0] decane monohydrochloride. The compound represented by formula I is produced by a method, etc., for reacting, e.g. a compound represented by formula II or its salt with a compound represented by formula III (L is a leaving group; R5p is H, a lower alkyl or the like; and R6p is a protecting group of imino or the like) or its salt, providing a compound represented by formula IV or its salt and, as necessary, removing the protecting groups.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-39950

(P2001-39950A)

(43) 公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 211/26		C 0 7 D 211/26	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/00	6 1 1	A 6 1 K 31/00	6 1 1 4 C 0 5 4
	6 2 5		6 2 5 M 4 C 0 6 5
	6 4 3		6 4 3 D 4 C 0 8 6
31/40	6 0 9	31/40	6 0 9
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 36 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-217195

(22) 出願日 平成11年7月30日 (1999.7.30)

(71) 出願人 000005072

萬有製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

(72) 発明者 土谷 義己

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72) 発明者 野本 貴史

埼玉県大里郡妻沼町大字西城810番地 萬有製薬株式会社妻沼事業所内

(72) 発明者 大沢 浩一

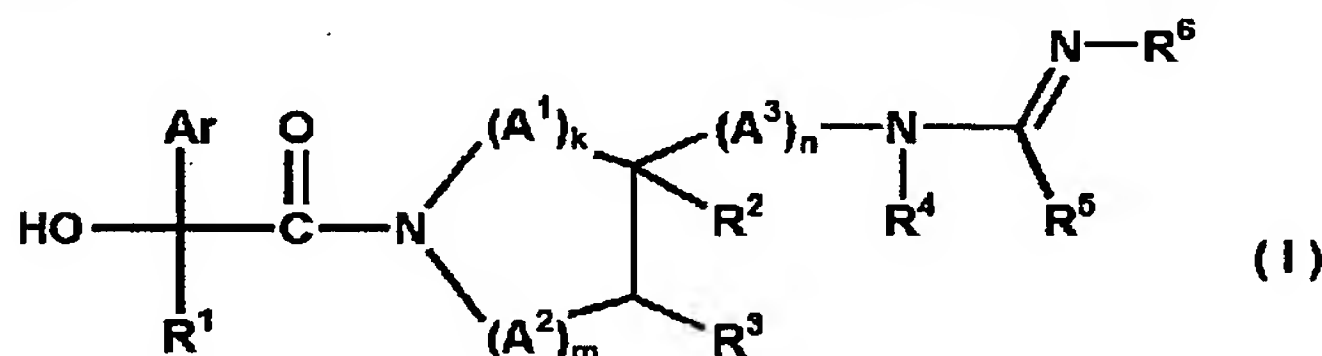
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-アシル環状アミン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 一般式 (I)



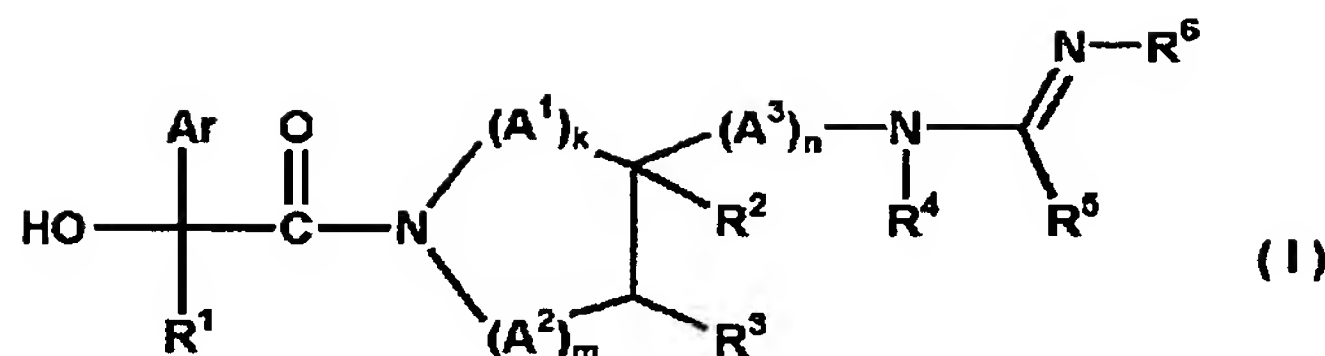
[式中、 A^1 、 A^2 及び A^3 は置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基； Ar は置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基； k 、 m 及び n は0又は1； R^1 は置換されていてもよい炭素数4又は5のシクロアルキル基； R^2 及び R^3 は水素原子若しくは炭素数1ないし8のアルキル基など； R^4 は水素原子若しくは置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基など； R^5 は水素原子、低級アルキ

ル基又は $-N(R^7)R^8$ で表される基； R^6 は水素原子又は低級アルキル基； R^7 及び R^8 は水素原子又は低級アルキル基を示す]で表される化合物等。

【効果】上記化合物は選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を有し、吸入投与法においても優れた薬理効果及び作用持続性を示し、呼吸器系疾患等の処置剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)



〔式中、A¹、A²及びA³は、それぞれ独立して、低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し；Arはハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し；k、m及びnは、それぞれ独立して、0又は1を意味し；R¹はフッ素原子で置換されていてもよい炭素数4又は5のシクロアルキル基を意味し；R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子若しくは炭素数1ないし8のアルキル基を意味するか、又はそれらのいずれか一方がR⁴と一緒に低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し；R⁴は水素原子若しくはフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基を意味するか、又はR²若しくはR³のいずれか一方と一緒に前記の意味を有し；R⁵は水素原子、低級アルキル基又は-N(R⁷)R⁸で表される基を意味し；R⁶は水素原子又は低級アルキル基を意味し；R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を意味する〕で表される化合物又はその塩。

【請求項2】Arがフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】R¹がフッ素原子で置換された炭素数4又は5のシクロアルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】R¹の炭素数4又は5のシクロアルキル基がシクロペンチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】R¹が3, 3-ジフルオロシクロペンチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】A¹及びA²が、それぞれ独立して、メチレン基又はエチレン基、かつ、k及びmがともに1である請求項1記載の化合物。

【請求項7】A¹がメチレン基、かつ、mが0である請求項1記載の化合物。

【請求項8】A³がメチレン基又はエチレン基、かつ、nが1である請求項1記載の化合物。

【請求項9】A³がエチレン基、nが1、かつ、R²及びR⁴が一緒になってメチレン基、エチレン基又はトリメチレン基である請求項8記載の化合物。

【請求項10】A³がメチレン基又はエチレン基、nが1、かつ、R³及びR⁴が一緒になってメチレン基又はエ

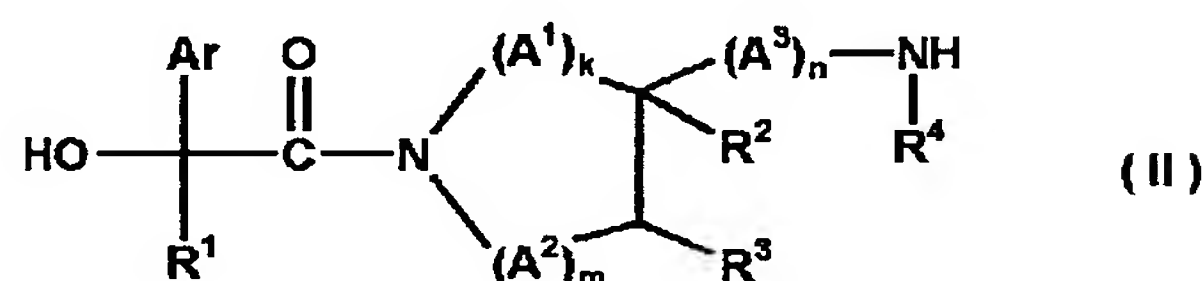
【化1】

チレン基である請求項8記載の化合物。

【請求項11】R⁵が水素原子又はアミノ基、かつ、R⁶が水素原子である請求項1記載の化合物。

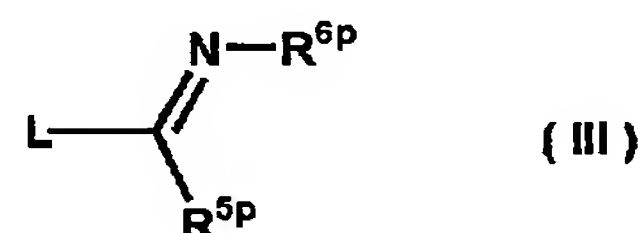
【請求項12】一般式(II)

【化2】



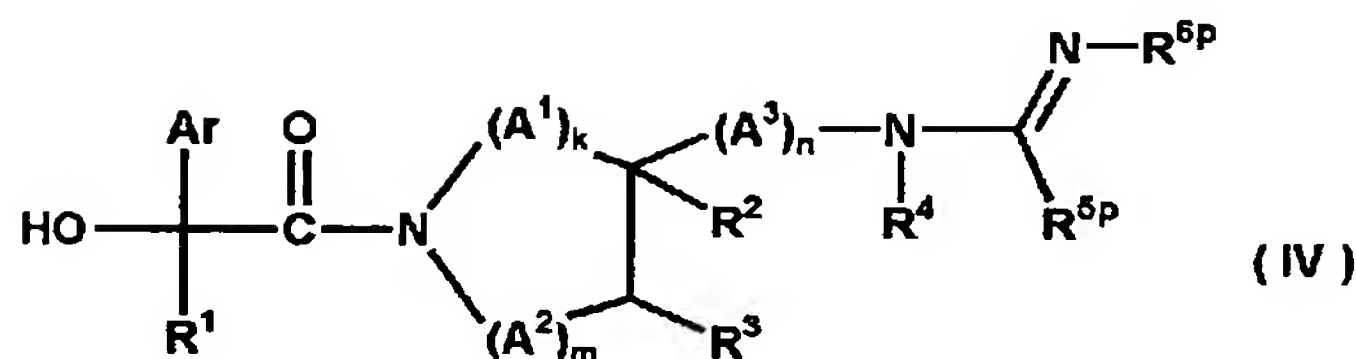
〔式中、A¹、A²及びA³は、それぞれ独立して、低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し；Arはハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し；k、m及びnは、それぞれ独立して、0又は1を意味し；R¹はフッ素原子で置換されていてもよい炭素数4又は5のシクロアルキル基を意味し；R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子若しくは炭素数1ないし8のアルキル基を意味するか、又はそれらのいずれか一方がR⁴と一緒に低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し；R⁴は水素原子若しくはフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基を意味するか、又はR²若しくはR³のいずれか一方と一緒に前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩と、一般式(III)

【化3】



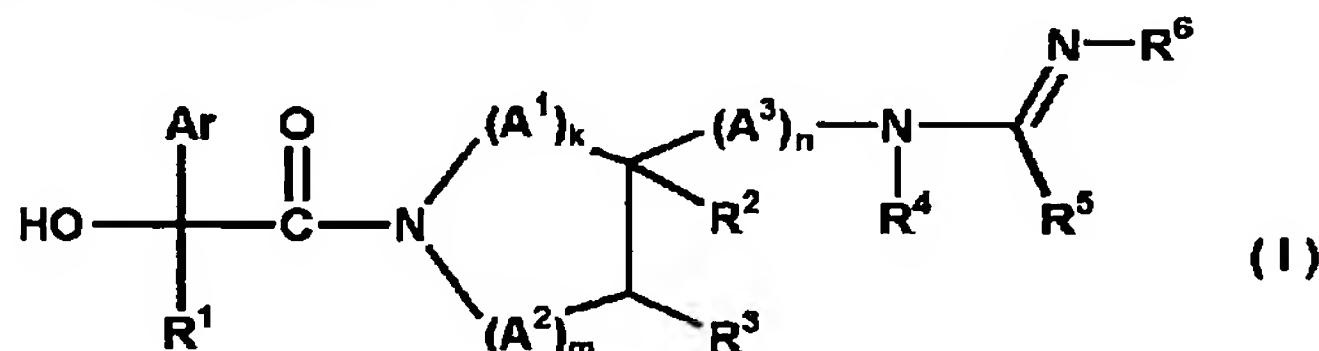
〔式中、Lは脱離基を意味し；R⁵ᵖは水素原子、低級アルキル基又は-N(R⁷ᵖ)R⁸ᵖで表される基を意味し；R⁶ᵖはイミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味し；R⁷ᵖ及びR⁸ᵖは、それぞれ独立して、アミノ基若しくはイミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味する〕で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式(IV)

【化4】



[式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 Ar 、 k 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5p} 及び R^{6p} は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ、保護基

を除去することを特徴とする、一般式 (I)
【化5】

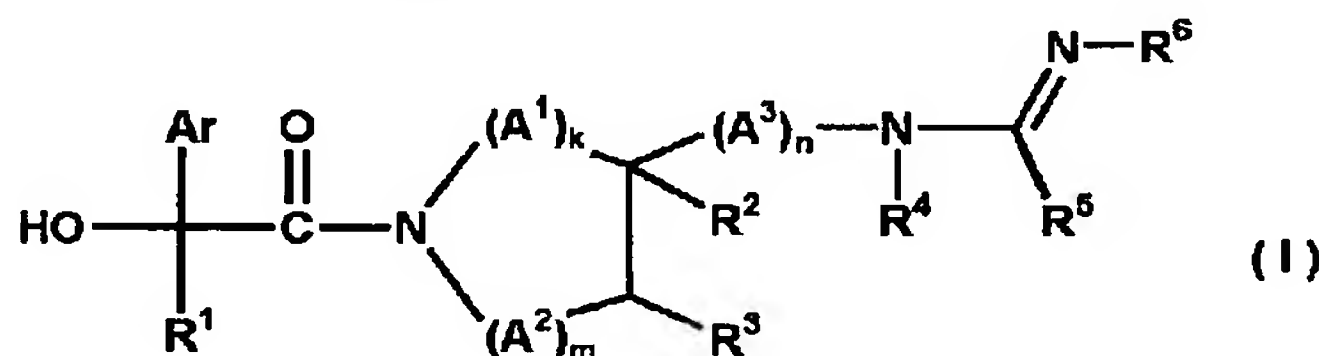


[式中、 R^5 は水素原子、低級アルキル基又は $-N(R^7)$ で表される基を意味し； R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味し； R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を意味し； A^1 、 A^2 、 A^3 、 Ar 、 k 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は

前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩の製造法。

【請求項13】一般式 (I)

【化6】

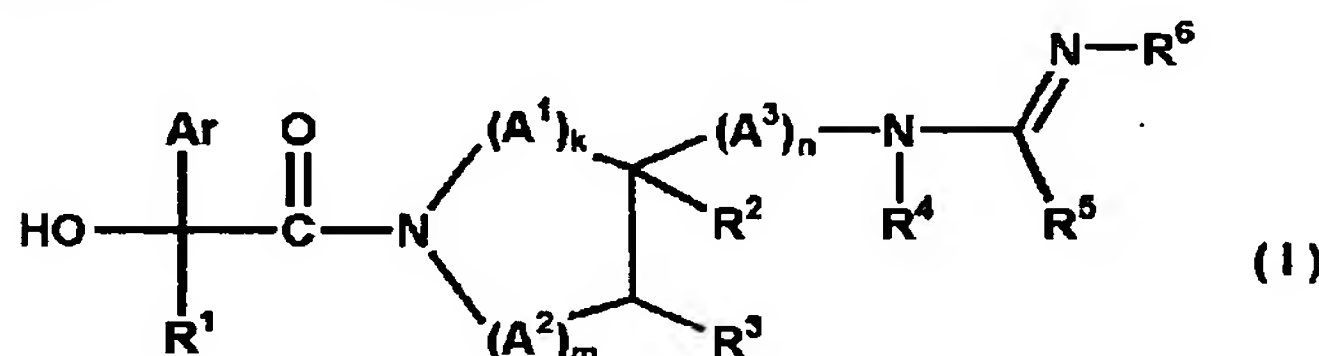


[式中、 A^1 、 A^2 及び A^3 は、それぞれ独立して、低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し； Ar はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し； k 、 m 及び n は、それぞれ独立して、0又は1を意味し； R^1 はフッ素原子で置換されていてもよい炭素数4又は5のシクロアルキル基を意味し； R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子若しくは炭素数1ないし8のアルキル基を意味するか、又はそれらのいずれか一方が R^4 と一緒に低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状ア

ルキレン基を意味し； R^4 は水素原子若しくはフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基を意味するか、又は R^2 若しくは R^3 のいずれか一方と一緒に低級アルキル基を意味し； R^5 は水素原子、低級アルキル基又は $-N(R^7)$ で表される基を意味し； R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味し； R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とするムスカリン M_3 受容体が関与する疾患の処置剤。

【請求項14】一般式 (I)

【化7】



[式中、 A^1 、 A^2 及び A^3 は、それぞれ独立して、低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し； Ar はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し； k 、 m 及び n は、それぞれ独立

して、0又は1を意味し； R^1 はフッ素原子で置換されていてもよい炭素数4又は5のシクロアルキル基を意味し； R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子若しくは炭素数1ないし8のアルキル基を意味するか、又はそれらのいずれか一方が R^4 と一緒に低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状ア

ルキレン基を意味し； R^4 は水素原子若しくはフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基を意味するか、又は R^2 若しくは R^3 のいずれか一方と一緒にあって前記の意味を有し； R^5 は水素原子、低級アルキル基又は $-N(R^7)R^8$ で表される基を意味し； R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味し； R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とする、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫又は鼻炎の処置剤。

【請求項15】吸入剤である請求項13又は14記載の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なN-アシル環状アミン誘導体、その製造方法、それを含む医薬及びその医薬としての使用、特に各種の呼吸器系疾患の処置のための使用に関する。

【0002】

【従来の技術】ムスカリン受容体への拮抗は気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、頻脈等の作用を引き起こすことが古くから知られている[Basic and Clinical Pharmacology 4th Ed., (APPLETON & LANGE), PP83-PP92, (1989)及びDrug News & Perspective, 5(6), PP345-PP352 (1992)等参照]。

【0003】近年の研究により、ムスカリン受容体には少なくとも3種のサブタイプ(M_1 受容体、 M_2 受容体、 M_3 受容体)があり、これら受容体は各組織又は臓器に異なった分布で存在していることが明らかにされた。 M

$_1$ 受容体は主に脳に、 M_2 受容体は心臓等に、そして M_3 受容体は平滑筋や腺組織に存在している。しかしながら、現在までに数多く知られているムスカリン受容体に拮抗作用を有する既存の化合物はいずれもこれら3種のサブタイプに対して非選択的に拮抗する。そのため、これらの化合物を、例えば呼吸器系疾患の治療剤又は予防剤として経口投与すると、口渇、悪心、散瞳等の副作用に加えて、特に M_1 受容体に起因する痴呆等の中枢神経系及び M_2 受容体に起因する心悸亢進等の心臓に関わる重篤な副作用が問題となる。

【0004】現在、非選択的ムスカリン拮抗剤については呼吸器系疾患の治療剤又は予防剤として吸入投与法が臨床応用されている。しかしながら、それらの薬剤は作用持続性が短く、1日あたり数回の吸入処置が必要であること、また受容体非選択性に由来する心悸亢進及び口渇等の副作用を有すること等が問題となっている。

【0005】本発明化合物と構造的に近似する化合物としては、例えば国際公開WO93/16048号公報、実施例33の化合物等が挙げられる。また、該公報には当該化合物が抗コリン活性を示すことが開示されている。しかしながら、本発明化合物については何ら具体的に開示も示唆もされておらず、また、高選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用についても全く記載されていない。

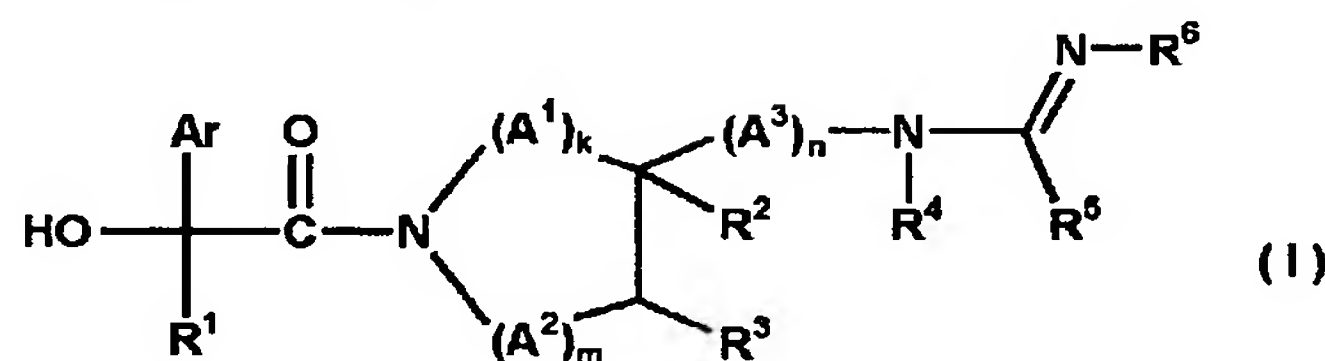
【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、高選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を有し、副作用が少なく安全で有効な、ムスカリン M_3 受容体が関与する疾患の処置剤を提供することである。

【0007】本発明者らは、一般式(I)

【0008】

【化8】



【0009】【式中、 A^1 、 A^2 及び A^3 は、それぞれ独立して、低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し；Arはハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し；k、m及びnは、それぞれ独立して、0又は1を意味し； R^1 はフッ素原子で置換されていてもよい炭素数4又は5のシクロアルキル基を意味し； R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子若しくは炭素数1ないし8のアルキル基を意味するか、又はそれらのいずれか一方が R^4 と一緒にあって低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし

3の直鎖状アルキレン基を意味し； R^4 は水素原子若しくはフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基を意味するか、又は R^2 若しくは R^3 のいずれか一方と一緒にあって前記の意味を有し； R^5 は水素原子、低級アルキル基又は $-N(R^7)R^8$ で表される基を意味し； R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味し； R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を意味する]で表される化合物が、高選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を有することから副作用が少なく安全であり、また、吸入投与法においても優れた薬理効果及びその作用持続性を示すことから、ムスカリン M_3 受容体が関与する各種の疾患、例えば慢性

閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫及び鼻炎等の呼吸器系疾患等の処置のために極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0010】本発明は、一般式(I)で表される化合物又はその塩並びにそれらの製造法及び用途に関する。

【0011】以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

【0012】「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0013】「炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基」とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基を意味する。

【0014】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0015】「低級アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0016】「アリール基」とは、炭素数6ないし11のアリール基を意味し、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0017】「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2のヘテロ原子を含有する5員若しくは6員の単環式ヘテロアリール基又は該単環式ヘテロアリール基と前記アリール基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式ヘテロアリール基が互いに縮合した縮合環式ヘテロアリール基を意味し、例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、2-ピラジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-キノリニル基、2-ベンゾチエニル基又は2-インドリル基等が挙げられる。

【0018】「炭素数4又は5のシクロアルキル基」とは、シクロブチル基、シクロペンチル基を意味する。

【0019】「炭素数1ないし8のアルキル基」とは、当該炭素数の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、

例えば前記低級アルキル基として例示した基に加え、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられる。

【0020】「炭素数1ないし10のアルキル基」とは、当該炭素数の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えば前記低級アルキル基又は炭素数1ないし8のアルキル基として例示した基に加え、ノニル基、デシル基等が挙げられる。

【0021】一般式(I)で表される化合物の塩とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、そのような塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機カルボン酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられる。

【0022】「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び/又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

【0023】「吸入剤」とは、医療の分野でそれ自体よく知られた、用時に呼吸器から吸入して使用する形態の薬剤であって、例えばエアロゾル剤、吸入用粉末剤、吸入用液剤等として供せられる薬剤を意味する。

【0024】本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【0025】前記一般式(I)で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式(I)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【0026】Arはハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味する。

【0027】「ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基」とは、無置換の前記アリール基若しくは前記ヘテロアリール基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記アリール基若しくは前記ヘテロアリール基を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0028】該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好適である。

【0029】該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が好適である。

【0030】該置換基の低級アルコキシ基としては、例

例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が好適である。

【0031】該置換基としては、ハロゲン原子等が好適である。

【0032】Arとしては、無置換のフェニル基が好適である。

【0033】R¹はフッ素原子で置換されていてもよい炭素数4又は5のシクロアルキル基を意味する。

【0034】「フッ素原子で置換されていてもよい炭素数4又は5のシクロアルキル基」とは、無置換の前記炭素数4又は5のシクロアルキル基又は置換可能な任意の位置にフッ素原子を有する前記炭素数4又は5のシクロアルキル基を意味し、該フッ素原子は該シクロアルキル基上に1又は2以上、好ましくは1又は2置換することができる。

【0035】該シクロアルキル基としては、フッ素原子で置換された、シクロアルキル基、より好ましくはシクロペンチル基が好適であり、特に2のフッ素原子で置換されたシクロペンチル基等が好適である。

【0036】したがって、R¹としては、例えばシクロブチル基、シクロペンチル基、1-フルオロシクロブチル基、1-フルオロシクロペンチル基、2-フルオロシクロブチル基、2-フルオロシクロペンチル基、3-フルオロシクロブチル基、3-フルオロシクロペンチル基、2, 2-ジフルオロシクロブチル基、2, 2-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3-ジフルオロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3, 4, 4-テトラフルオロシクロペンチル基、2, 3-ジフルオロシクロブチル基、2, 3-ジフルオロシクロペンチル基、3, 4-ジフルオロシクロペンチル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル基等が挙げられ、中でも2-フルオロシクロブチル基、2-フルオロシクロペンチル基、3-フルオロシクロブチル基、3-フルオロシクロペンチル基、2, 2-ジフルオロシクロブチル基、2, 2-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3-ジフルオロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3, 4, 4-テトラフルオロシクロペンチル基等が好適であり、特に3, 3-ジフルオロシクロペンチル基等が好ましい。

【0037】A¹、A²及びA³は、それぞれ独立して、低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味する。

【0038】「低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基」とは、無置換の前記炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基又は置換可能な任意の位置に低級アルキル基を有する前記炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し、該低級アルキル基は該アルキレン基上に同一又は異なって1又は2

以上、好ましくは1又は2置換することができる。

【0039】該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が好適である。

【0040】したがって、A¹、A²又はA³としては、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、1-メチルエチレン基、1-エチルエチレン基、1-プロピルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-エチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基等が挙げられ、中でもメチレン基、エチレン基、トリメチレン基等が好適である。

【0041】k、m及びnは、それぞれ独立して、0又は1を意味する。

【0042】k又はnとしては、1が好適である。

【0043】A¹、A²、A³、k、m及びnの好ましい態様としては、例えば、A¹及びA²が、それぞれ独立して、メチレン基又はエチレン基であり、かつ、k及びmがともに1であるときか；A¹がメチレン基であり、かつ、mが0であるときか；又はA³がメチレン基又はエチレン基であり、かつ、nが1であるとき等が挙げられる。

【0044】R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子若しくは炭素数1ないし8のアルキル基を意味するか、又はそれらのいずれか一方がR⁴と一緒に低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味する。

【0045】R²又はR³の炭素数1ないし8のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が好適である。

【0046】R²又はR³のいずれか一方がR⁴と一緒に意味する「低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基」とは、前記A¹、A²又はA³の「低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基」と同様の意味を有し、また、該基の具体例又は好適な例についても前記と同様の基を例示することができる。

【0047】R⁴は水素原子若しくはフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基を意味するか、又はR²若しくはR³のいずれか一方と一緒に意味する。

【0048】「フェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基」とは、無置換の前記炭素数1ないし10のアルキル基又は置換可能な任意の位置にフェニル基を有する前記炭素数1ないし10のアルキ

ル基を意味し、該フェニル基は該アルキル基上に1又は2以上、好ましくは1置換することができる。

【0049】 R^4 のフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基等が挙げられ、メチル基、エチル基、プロピル基、ノニル基、デシル基、ベンジル基等が好適である。

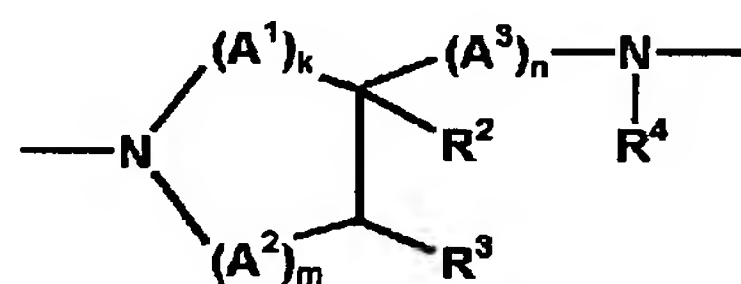
【0050】 R^2 、 R^3 及び R^4 の好ましい態様としては、例えば、 A^3 がエチレン基であり、かつ、 n が1である場合に、 R^2 及び R^4 が一緒になってメチレン基、エチレン基又はトリメチレン基であるときか； A^3 がメチレン基又はエチレン基であり、かつ、 n が1である場合

に、 R^3 及び R^4 が一緒になってメチレン基又はエチレン基であるときか；又は R^2 及び R^3 が、それぞれ独立して、水素原子又は炭素数1ないし8のアルキル基を意味する場合に、 R^4 が水素原子であるとき等が挙げられる。

【0051】したがって、より具体的には、式

【0052】

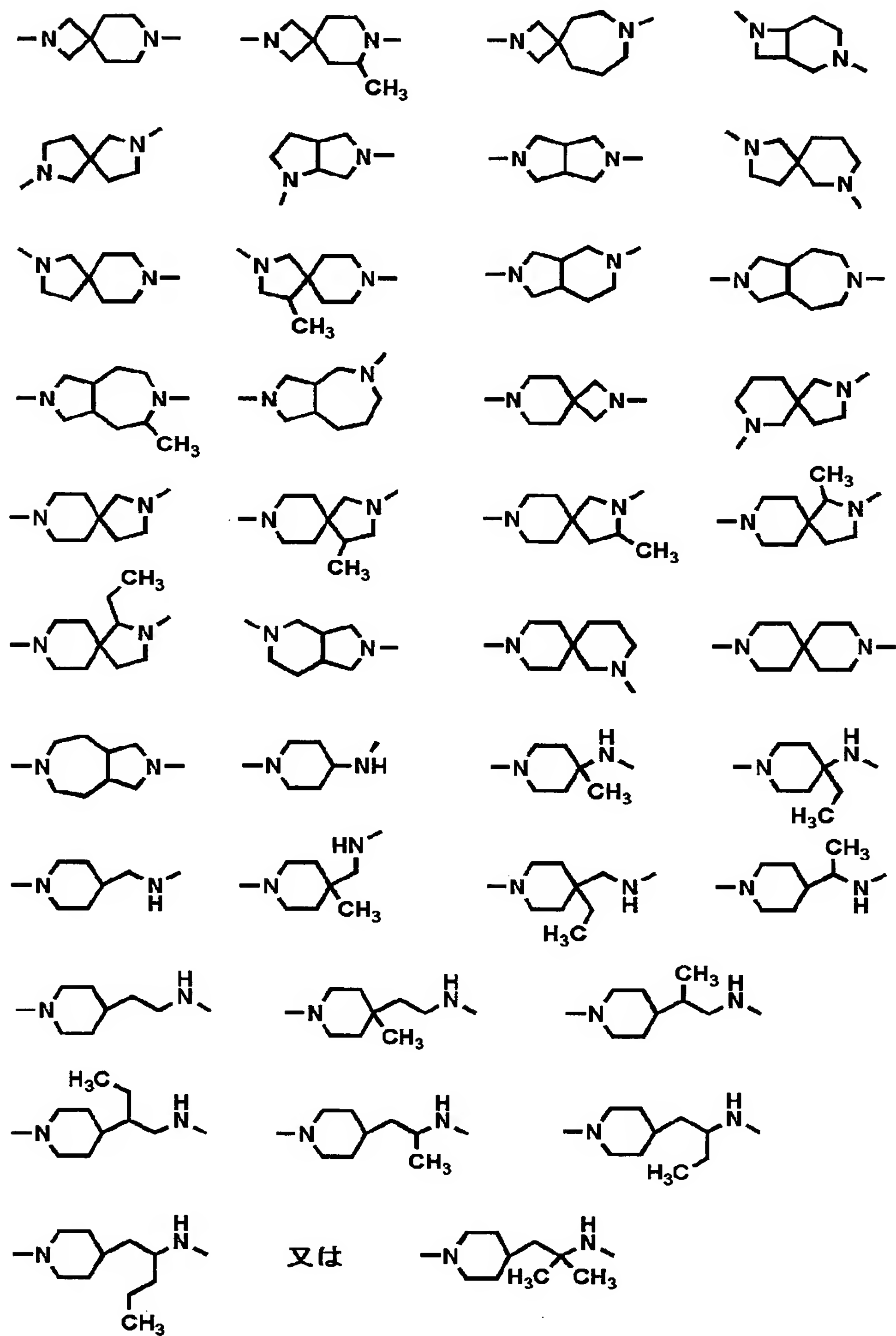
【化9】



【0053】で表される基としては、例えば、次の式

【0054】

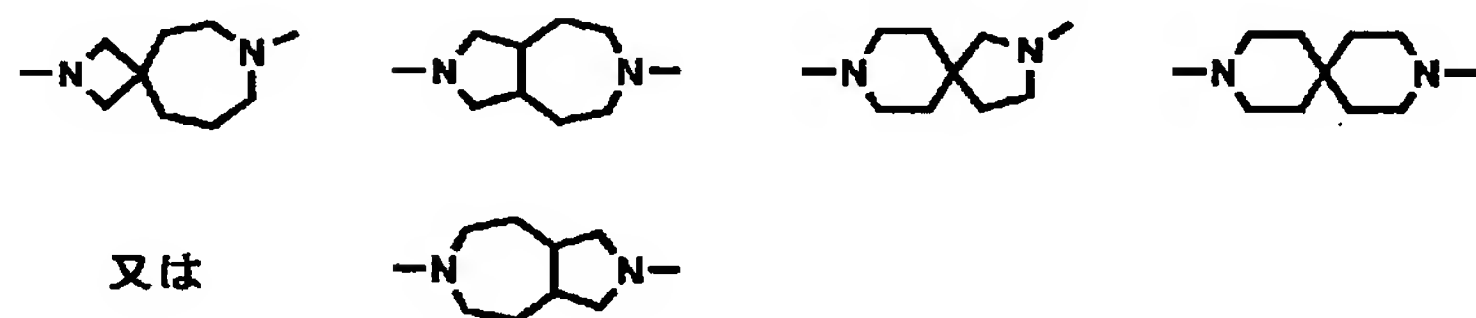
【化10】



【0055】で表される基等が挙げられ、中でも、次の式

【0056】

【化 1 1】



【0057】で表される基等が好適である。

【0058】 R^5 は水素原子、低級アルキル基又は-N(R^7) R^8 で表される基を意味する。

【0059】 R^5 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が好適である。

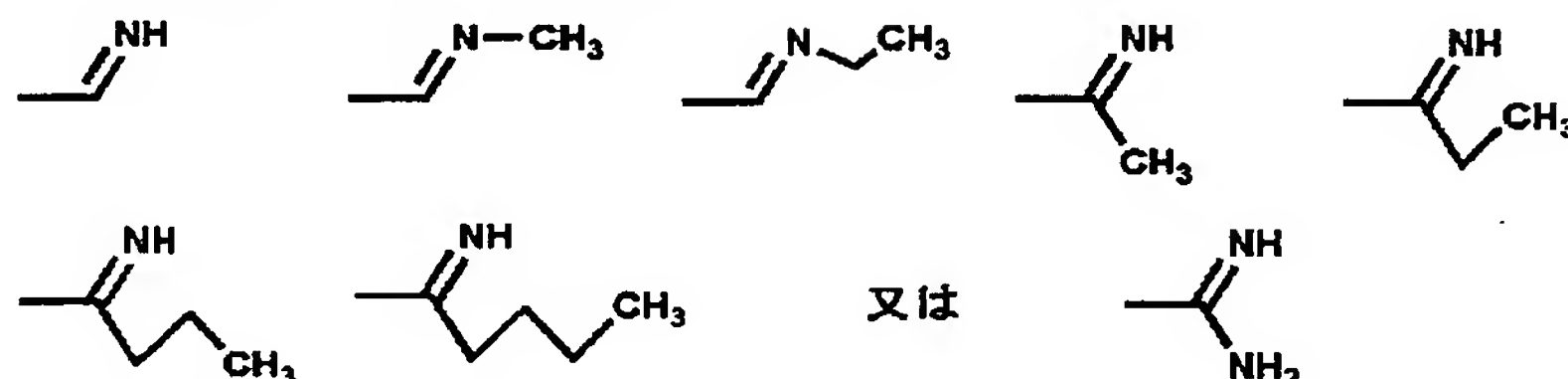
【0060】 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を意味する。

【0061】 R^7 又は R^8 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

【0062】 R^5 としては、例えば水素原子、アミノ基等が好適である。

【0063】 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

【0064】 R^6 の低級アルキル基としては、例えばメ



【0070】で表される基等が挙げられ、中でも、次の式

【0071】

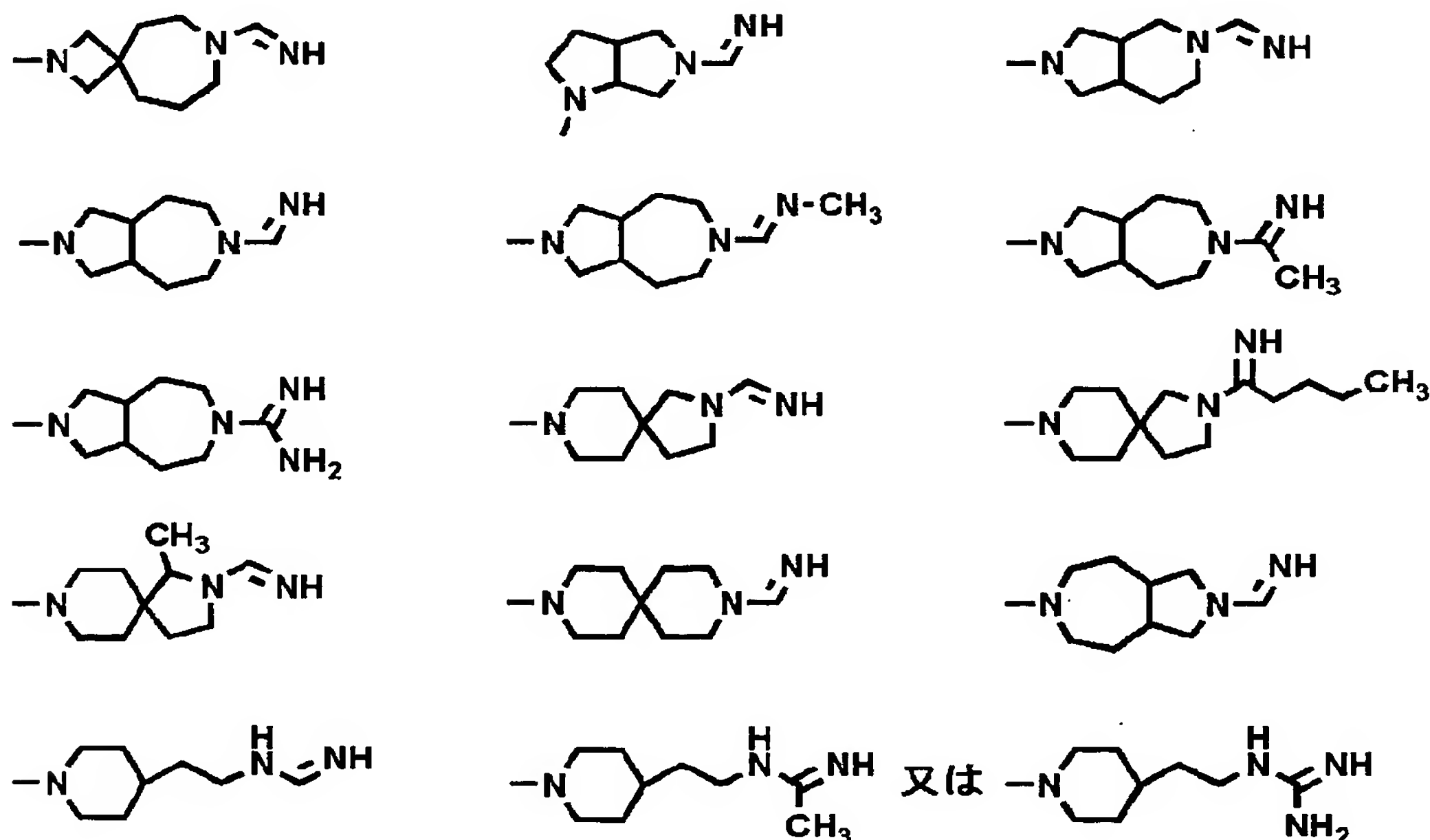
【化14】



【0072】で表される基等が好適である。

【0073】したがって、式

【0074】



【0077】で表される基等が挙げられ、中でも、次の式

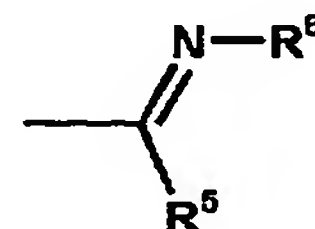
チル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が好適である。

【0065】 R^6 としては、例えば水素原子等が好適である。

【0066】したがって、より具体的には、式

【0067】

【化12】

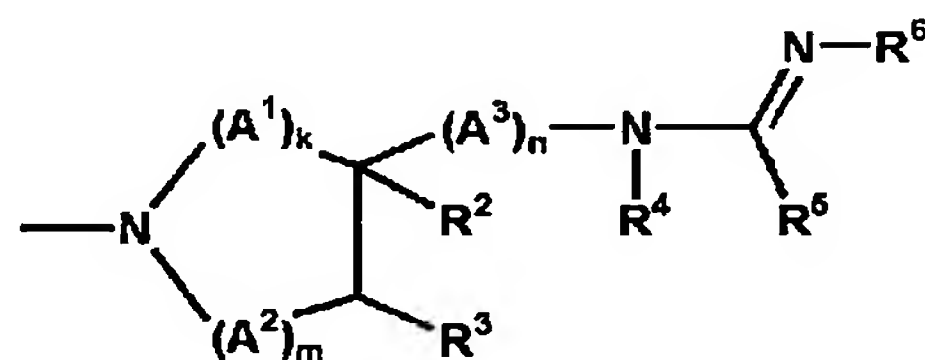


【0068】で表される基としては、例えば、次の式

【0069】

【化13】

【化15】



【0075】で表される基としては、例えば、次の式

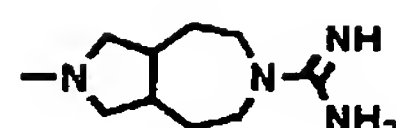
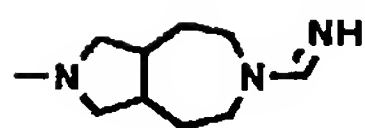
【0076】

【化16】

【0078】



【化17】



又は

【0079】で表される基等が好適である。

【0080】次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

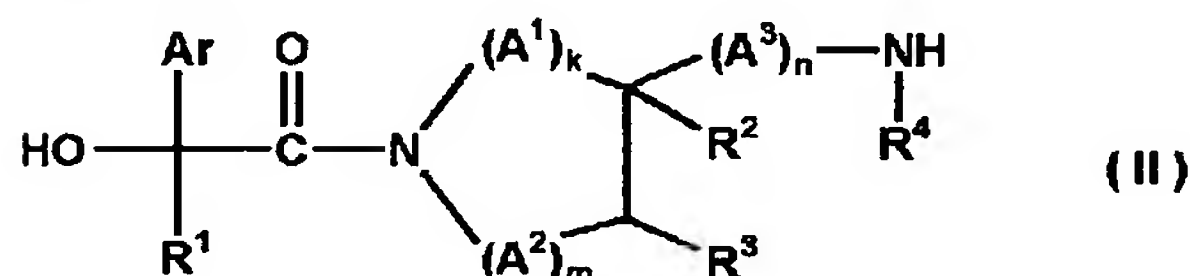
【0081】本発明化合物(I)は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物(I)の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

【0082】製造法

一般式(II)

【0083】

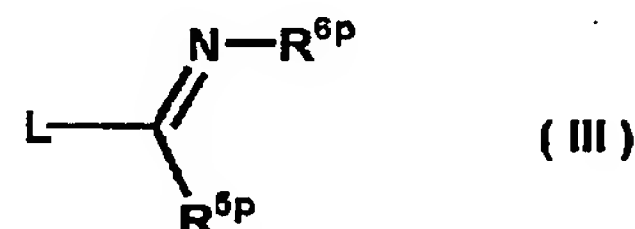
【化18】



(II)

[式中、A¹、A²、A³、Ar、k、m、n、R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩と、一般式(III)

【化19】

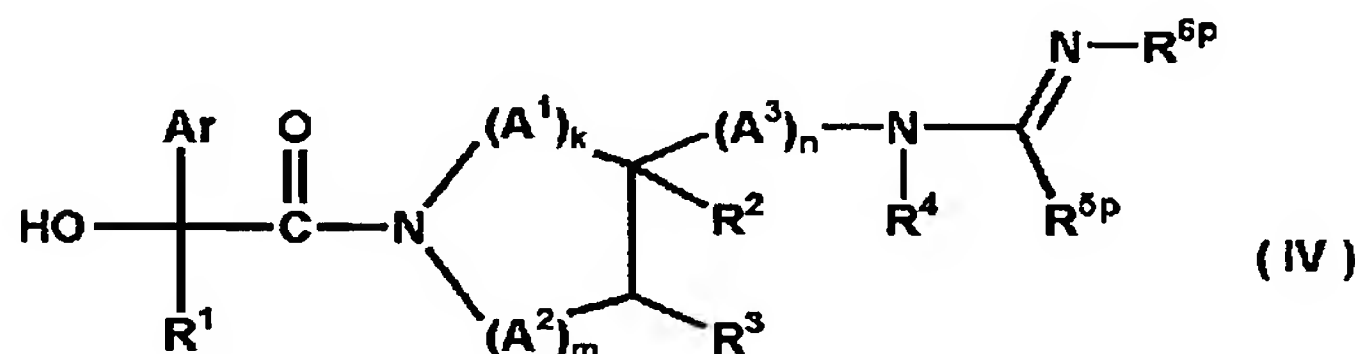


(III)

【0084】[式中、Lは脱離基を意味し；R^{5p}は水素原子、低級アルキル基又は-N(R^{7p})R^{8p}で表される基を意味し；R^{6p}はイミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味し；R^{7p}及びR^{8p}は、それぞれ独立して、アミノ基若しくはイミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味する]で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式(IV)

【0085】

【化20】



(IV)

【0086】[式中、A¹、A²、A³、Ar、k、m、n、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5p}及びR^{6p}は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ、保護基を除去することにより、一般式(I)で表される化合物又はその塩を製造することができる。

【0087】上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基又はイミノ基が存在する場合、当該アミノ基又はイミノ基は、適宜、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

【0088】「アミノ基又はイミノ基の保護基」としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシ

カルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、o-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基；また、例えばアミジノ基上のイミノ基の保護基としてはニトロ基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

【0089】一般式(II)、(III)又は(IV)で表される化合物の「塩」とは、アミノ基又はイミノ基における酸付加塩を意味し、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩

等が挙げられる。

【0090】Lで表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；例えばメトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等の低級アルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基等の低級アルキルチオ基、1-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基又は1-ベンゾトリアゾリル基等が挙げられる。

【0091】一般式(I I)で表される化合物又はその塩と一般式(I I I)で表される化合物又はその塩との反応は、通常、式(I I)で表される化合物又はその塩1モルに対して、式(I I I)で表される化合物又はその塩を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

【0092】当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0093】反応温度は、通常、-70℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-20℃~100℃である。

【0094】反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

【0095】上記反応は、反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。

【0096】当該塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナー-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられる。

【0097】当該塩基の使用量は、式(I I I)の化合物が保護基を有する化合物である場合、通常、当該化合物1モルに対して、1モル~過剰モル、好ましくは1~10モルとすることができる。

【0098】一方、上記反応において、式(I I I)の化合物として無保護の化合物を使用する場合、当該化合物の塩を使用することが好ましい。また、この場合、本反応系においては生成物に対して1等量の酸が存在する

ことが好ましく、当該酸としては式(I I I)の化合物の塩由来の酸を利用することができる。したがって、原料物質として、式(I I)の化合物の遊離化合物を使用するときは、当該式(I I)の遊離化合物と、式(I I I)の化合物の塩とを実質的に1:1の割合で反応させることが最も好ましく、式(I I)の化合物の塩を使用するときは、本反応系における過剰な酸を中和するのに適当な量の塩基の存在下に反応を行うことが好ましい。

【0099】反応終了後、通常処理を行い、一般式(I V)で表される化合物又はその塩の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式(I V)で表される化合物又はその塩を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基又はイミノ基の保護基の除去反応を行うことにより、一般式(I)の化合物又はその塩を製造することができる。

【0100】保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物(I)の安定性等により異なるが、それ自体公知の方法、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons社(1981年)等に記載の方法又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モル~大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル~大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

【0101】上記の方法により得られた一般式(I)の化合物又はその塩の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせることにより達成される。

【0102】また、一般式(I)の化合物又はその塩と、未反応の原料化合物の分離を容易にするために、式(I)の化合物又は未反応の原料化合物に適当な保護基を導入した後、常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせることも可能である。

【0103】一般式(I)の化合物又はその塩は、常法により、遊離化合物から医薬として許容されうる塩とすることができ、また、塩から遊離化合物への変換を行うことも可能である。

【0104】一般式(I)の化合物は、その塩として単離することが好ましく、したがってある種の塩として単離した後、当該塩を別種の所望の塩に変換することができる。

【0105】上記の塩の変換方法としては、例えば式

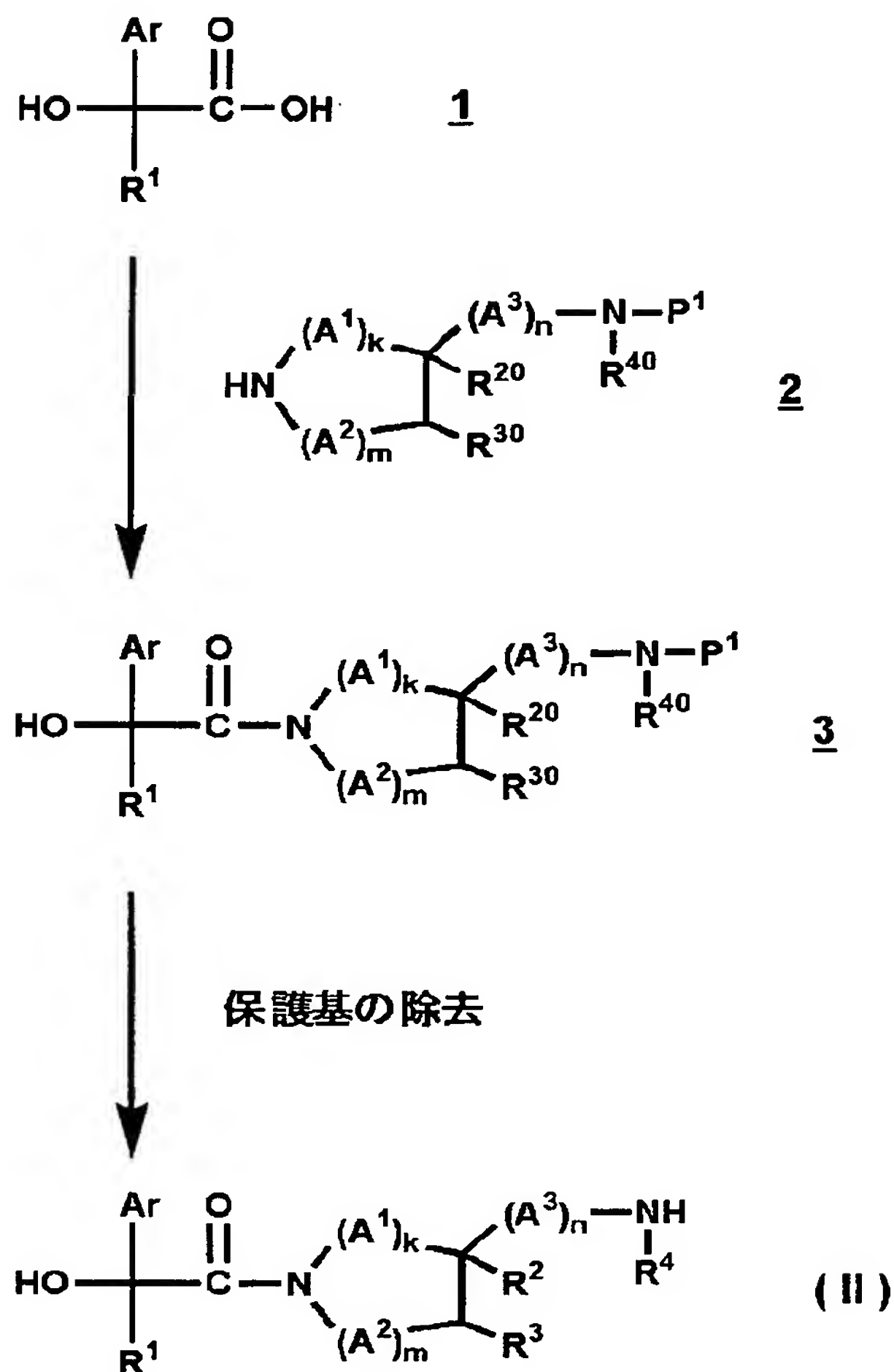
(I)の化合物の塩を適当な担体を充填したカラムに吸着させ、これを過剰の所望の酸の塩で処理した後、生成した所望の式(I)の化合物の塩を溶出する方法；又は保護基を有する式(I)の化合物若しくはその塩を用いるか、若しくは式(I)の化合物若しくはその塩に保護基を導入した後、これを所望の酸で処理して当該保護基を除去することにより所望の式(I)の化合物の塩を製造する方法等が挙げられる。

【0106】一般式(II)又は(III)で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、文献記載の方法[国際特許出願PCT/JP99/00462号明細書、特願平10-331040号明細書、アンゲバンテ・ケミー・インターナショナル・エディション(Angew. Chem. Int. Edit.)、6巻、566頁(1967年)；シンセティック・コミュニケーション(Synth. Commun.)、25巻、8号、1173頁(1995年)；同、27巻、14号、2393頁(1997年)；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、52巻、1700頁(1987年)；同、57巻、2497頁(1992年)等参照]又はこれらの方法に準じる方法、あるいは以下の方法又は実施例・参考例に記載する方法等により製造することができる。

【0107】製造法A

【0108】

【化21】



【0109】[式中、P¹は水素原子又はアミノ基若しくはイミノ基の保護基を意味するか、又はR⁴⁰と一緒になってアミノ基の保護基を意味し；R²⁰及びR³⁰は、それぞれ独立して、水素原子若しくは炭素数1ないし8のアルキル基を意味するか、又はそれらのいずれか一方がR⁴⁰と一緒になって低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し；R⁴⁰は水素原子若しくはフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基を意味するか、R²⁰若しくはR³⁰のいずれか一方と一緒になって前記の意味を有するか、又はP¹と一緒になって前記の意味を有し；A¹、A²、A³、Ar、k、m、n、R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意味を有する]

本製造法は一般式(II)で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式(II)で表される化合物は、一般式1で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と一般式2で表される化合物とを作用させ一般式3で表される化合物とし、該化合物3の保護基を除去することにより製造することができる。

【0110】一般式1で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式2で表される化合物との反応は、通常、式2で表される化合物を1～5モル、好ましくは

1～2モル用いて行われる。

【0111】式1で表されるカルボン酸の「反応性誘導体」としては、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等を挙げることができ、これらは例えば国際公開WO98/05641号公報記載の方法によって得ることができる。

【0112】上記反応において、式1で表されるカルボン酸を用いる場合には、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等、好ましくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

【0113】当該縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、式1のカルボン酸1モルに対して1～5モル、好ましくは1～2モルの範囲内とすることができる。

【0114】反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられ、中でもジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン等が好ましい。

【0115】反応温度は、通常、-70℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-20℃～100℃である。

【0116】反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

【0117】また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことができる。

【0118】当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族3級アミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、キノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも4-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。

【0119】当該塩基の使用量は、式1で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体1モルに対して1～5モル、好ましくは1～2モルの範囲内とすることができる。

【0120】上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基又はイミノ基が存在する場合、当該アミノ基又はイミノ基は、適宜、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

【0121】アミノ基又はイミノ基の保護基としては、前記製造法に記載した保護基を挙げることができる。

【0122】反応終了後、通常処理を行い、一般式3で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式3で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基又はイミノ基の保護基の除去反応を行うことにより、一般式(II)の化合物を製造することができる。

【0123】保護基の除去法は、前記製造法に記載した方法がそのまま適用できる。

【0124】上記工程で得られた一般式(II)の化合物のR⁴に相当する基が水素原子である場合、当該化合物と、(a)一般式4

【0125】

【化22】



【0126】〔式中、R⁴¹はフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキリデン基を意味する〕で表されるアルデヒド又はケトンとを還元的アミノ化反応に付すか、又は(b)反応に関与しない水酸基又はオキソ基を保護する一方、反応に関与するアミノ基又はイミノ基の保護基を除去した後、塩基の存在下、一般式5

【化23】



〔式中、L¹は脱離基を意味し、R⁴²はフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基を意味する〕で表される化合物と反応させた後、必要に応じて、アミノ基若しくはイミノ基、水酸基又はオキソ基の保護基を除去することにより、一般式(II)で表される化合物のうち、R⁴に相当する基がフェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基である化合物を製造することができる。

【0127】R⁴¹の「フェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキリデン基」とは、上記の反応終了後に対応する「フェニル基に置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基」となりうる基を意味する。

【0128】L¹で表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メチルスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0129】工程(a)におけるケトン又はアルデヒドとの還元的アミノ化反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

【0130】当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル

類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

【0131】反応温度は、通常、約 -30°C ～約 200°C 、好ましくは約 0°C ～約 100°C とすることができ、また、反応時間は、通常、10分間～7日間、好ましくは10分間～24時間とすることができる。

【0132】また、上記還元的アミノ化反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができる。

【0133】還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、原料化合物1モルに対して、1モル～過剰モル、好ましくは1～10モルとすることができる。

【0134】工程(b)における一般式5で表される化合物との反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

【0135】当該塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特にN,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムが好ましい。

【0136】当該塩基の使用量は、通常、原料化合物1モルに対して、1モル～過剰モル、好ましくは1～10モルとすることができる。

【0137】当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0138】反応温度は、通常、約 0°C ～溶媒の沸点までの温度が用いられ、また反応時間は10分間～48時間とすることができるが、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の条件を用いることもできる。

【0139】本製造法において、アミノ基、イミノ基、水酸基及びオキシ基の保護基の導入又は除去はそれ自体

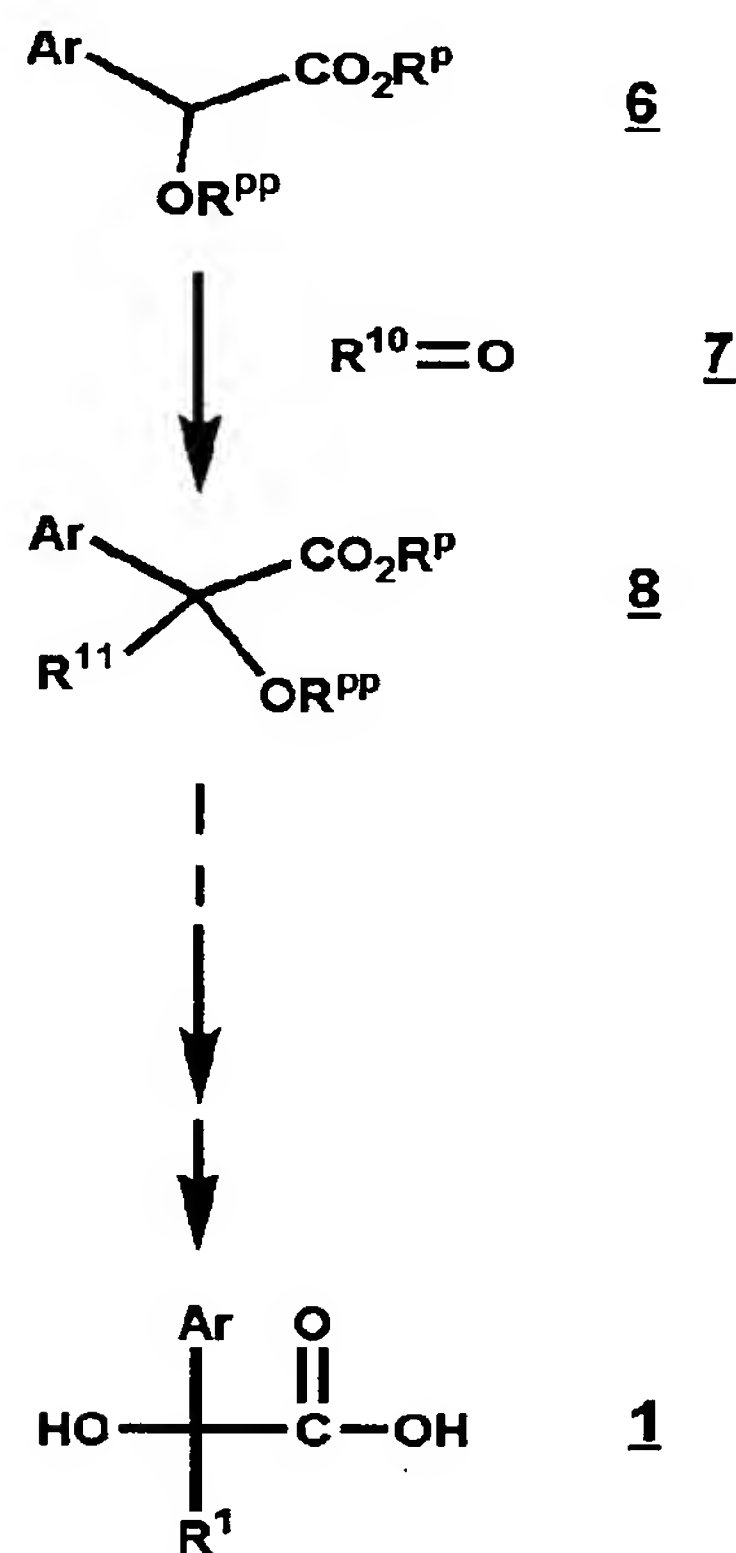
公知の方法、例えば前記製造法に記載の文献記載の方法又はそれに準じる方法に従って行うことができる。

【0140】一般式1、2、4又は5で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、文献記載の方法〔国際公開WO98/05641号公報、国際特許出願PCT/JP99/00462号明細書、特願平10-331040号明細書等参照〕又はこれらの方法に準じる方法、あるいは以下の方法又は実施例・参考例に記載する方法等により製造することができる。

【0141】一般式1で表される化合物は、例えば以下の方法で製造できる。

【0142】

【化24】



【0143】〔式中、 R^{P} 及び R^{PP} はそれぞれカルボキシ基の保護基及び水酸基の保護基を意味し、 R^{P} 及び R^{PP} は一緒になって、アセタール又はケタールを形成してもよく； R^{10} は飽和又は不飽和の炭素数3ないし20の脂肪族炭素環基であって、脱離基又は保護された水酸基若しくはオキシ基で置換されていてもよい基を意味し； R^{11} は飽和又は不飽和の炭素数3ないし20の脂肪族炭素環基であって、無保護の又は保護された、水酸基又はオキシ基で置換されていてもよい基を意味し；Ar及び R^1 は前記の意味を有する〕

本製造法によれば、一般式1で表される化合物は、一般式6で表される化合物と一般式7で表される化合物とを、塩基の存在下、共役付加反応又は置換反応に付し、一般式8で表される化合物とし、必要に応じ、該化合物をレトロディールズ・アルダー反応、多重結合の還元

反応、 R^{11} 上の水酸基若しくはオキソ基の脱保護反応、オキソ基の還元反応又は水酸基若しくはオキソ基の脱酸素反応に付し、更に必要に応じ、無保護の若しくは保護された、水酸基若しくはオキソ基のフッ素原子への変換反応を行い、次いで R^p 及び R^{pp} を脱保護することにより製造することができる。

【0144】 R^p 及び R^{pp} は前記製造法に記載の文献記載の保護基等、有機化学の分野で通常用いられる保護基を挙げることができ、これらは一緒になって、例えばtert-ブチリデンアセタール、イソプロピリデンケタール等のアセタール又はケタールを形成してもよい。

【0145】一般式7で表される化合物としては、例えば2-シクロペンテン-1-オン、3-クロロ-2-シクロペンテン-1-オン、3-ブromo-2-シクロペンテン-1-オン、3-メトキシ-2-シクロペンテン-1-オン、3-エトキシ-2-シクロペンテン-1-オン、3-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オン、トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4,8-ジエン-3-オン等を挙げることができる。

【0146】一般式6で表される化合物と、一般式7で表される化合物との共役付加反応又は置換反応は、有機化学の分野でよく知られた方法を用いて行うことができ、通常、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン等の不活性溶媒中で、例えば水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基を用いて行われる。

【0147】レトロディールズ・アルダー反応、多重結合の還元反応、 R^{11} 上の水酸基若しくはオキソ基の脱保護反応、オキソ基の還元反応又は水酸基若しくはオキソ基の脱酸素反応は、通常、有機化学の分野でよく知られた方法を用いて行うことができる。

【0148】レトロディールズ・アルダー反応は、例えばトルエン、ジクロロベンゼン等の不活性溶媒中、又は無溶媒において、そのまま加熱又は必要に応じルイス酸の存在下、処理することにより行うことができる。

【0149】 R^{11} 上の水酸基又はオキソ基の脱保護反応は、前記製造法に記載した文献記載の方法に準じて行うことができる。

【0150】オキソ基の還元反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の水素化金属錯体等を用いて行うことができる。

【0151】無保護の又は保護された、水酸基又はオキソ基のフッ素原子への変換反応は、例えば有機合成化学協会誌、51巻、22頁(1993年)等に記載の方法により行うことができ、例えば、当該化合物をそのままか、又は当該化合物の水酸基又はオキソ基をジチオアセタール、オキシム、ヒドラゾン等へ変換した後、通常、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメチルスルホキ

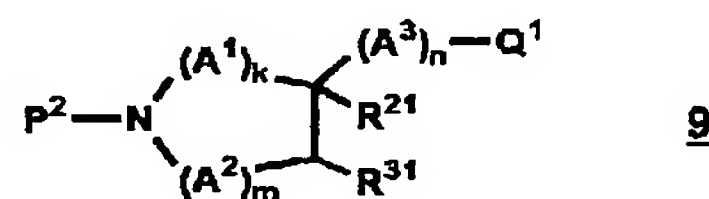
シド、ピリジン等の反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中か又は溶媒の非存在下で、例えば、四フッ化硫黄、三フッ化ジエチルアミノ硫酸、フッ化硫酸セシウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、トリス(ジメチルアミノ)スルホニウムジフルオロトリメチルシリカート、フッ化水素、フッ化トシル等のフッ素化剤を1当量〜過剰量、好ましくは1〜2当量用いて、好ましくは-80℃〜180℃の範囲で、10分間〜72時間反応させることにより行うことができる。

【0152】なお、一般式6又は7で表される化合物は、市販品を用いるか、公知の方法又はそれに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

【0153】一般式2で表される化合物は、例えば一般式9

【0154】

【化25】



【0155】〔式中、 A^4 は低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味し； P^2 はイミノ基の保護基を意味し； Q^1 及び Q^2 は、それぞれ独立して、アジド基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、オキソ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又はハロゲン原子を意味し； R^{21} 及び R^{31} は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1ないし8のアルキル基又は $-A^4-Q^2$ で表される基を意味し； A^1 、 A^2 、 A^3 、 k 、 m 及び n は前記の意味を有する(ただし、 R^{21} 及び R^{31} は同時に $-A^4-Q^2$ で表される基を意味せず、かつ、本化合物が、一般式2の R^{20} 及び R^{40} が一緒になって低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味する化合物の原料として用いられる場合、 R^{21} は $-A^4-Q^2$ で表される基を意味し、一般式2の R^{30} 及び R^{40} が一緒になって低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味する化合物の原料として用いられる場合、 R^{31} は $-A^4-Q^2$ で表される基を意味する)〕で表される化合物のアジド基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、オキソ基、低級アルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基又はハロゲン原子をアミノ基へと変換し、必要に応じ、(a)前記一般式4で表されるアルデヒド又はケトンと還元的アミノ化反応をさせるか、又は(b)塩基の存在下、前記一般式5で表される化合物と反応させた後、アミノ基及びイミノ基の保護反応を行い、最後にイミノ基の保護基 P^2 を除去することにより製造することができる。

【0156】特に、 R^{21} 又は R^{31} が $-A^4-Q^2$ で表される基を意味する場合、上記製造法において、 Q^1 及び Q^2 のアジド基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、オキソ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又はハロゲン原子をアミノ基へと変換する工程を行うことにより、生成した一方のアミノ基と、もう一方のアミノ基又は該アミノ基へと変換される前段階の基に隣接する炭素原子との間で分子内閉環反応が進行し、それにより、一般式2の R^{20} 及び R^{30} のいずれか一方が R^{40} と一緒に低級アルキル基で置換されていてもよい炭素数1ないし3の直鎖状アルキレン基を意味する化合物に対応する化合物を製造することが可能である。

【0157】アジド基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、オキソ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基及びハロゲン原子のアミノ基への変換反応は、通常、有機化学の分野でよく知られた方法を用いて行うことができる。

【0158】アジド基又はニトロ基のアミノ基への変換は、例えばパラジウム-炭素触媒等の金属触媒を用いる接触還元、ホスフィン還元、又は水素化金属錯体を用いる還元等により行うことができる。

【0159】ハロゲン原子のアミノ基への変換は、例えばアミノ基による置換を行うか、又はアジド基へと変換した後、上記の方法を用いる等により行うことができる。

【0160】シアノ基のアミノ基への変換は、例えば水素化金属錯体等を用いる還元等により行うことができる。

【0161】水酸基のアミノ基への変換は、例えばハロゲン原子、アジド基等を経由することにより行うことができる。

【0162】オキソ基のアミノ基への変換は、例えば還元的アミノ化、還元後の水酸基経由等により行うことができる。

【0163】低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基のアミノ基への変換は、例えば必要に応じてカルボン酸への加水分解を行った後、酸アジドへ変換、次いで転位、加水分解する、いわゆるクルチウス、シュミッド若しくはホフマン転位反応等により、又は水酸基若しくはオキソ体経由後、上記の変換方法を用いることにより行うことができる。

【0164】必要に応じ行われる工程(a)又は(b)における反応は、それぞれ前記製造法Aにおける工程(a)又は(b)における反応と同様にして実施するこ

とができる。したがって、反応条件も同様な条件が適用できる。

【0165】アミノ基、イミノ基、水酸基及びオキソ基の保護基の導入又は除去は前記製造法に記載した文献記載の方法と同様にして行うことができる。

【0166】なお、一般式9で表される化合物は、市販品を用いるか、公知の方法又はそれに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

【0167】本発明の化合物の有用性は、以下に示すムスカリン受容体結合阻害試験及び各種ムスカリン受容体拮抗試験によって実証される。

ムスカリン受容体結合阻害試験

ハーグリーブス(Hargreaves)らの方法[B. J. Pharmacol., 107巻, 494-501頁(1992年)]を改良して行った。すなわち、CHO細胞に発現させた m_2 及び m_3 のムスカリン性アセチルコリンレセプター(Receptor Biology社製)、0.2 nM [3H]-N-メチルスコポラミン(84 Ci/mmol, New England Nuclear製)及び被検化合物を0.5 mlの50 mM トリス-塩酸、10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA溶液(pH 7.4)中で室温(約20~25℃)、120分間インキュベートした後グラスフィルター(Packard ユニフィルタープレート GF/C)で吸引濾過し、1 mlの氷冷したトリス-塩酸バッファで4回洗浄した。フィルターを50℃で1時間乾燥後、シンチレーター(Packard マイクロシンチ0)を加えてフィルターに吸着した 3H -N-メチルスコポラミンの放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター(Packard トップカウンタ)で測定した。なお 3H -N-メチルスコポラミンの受容体非特異的結合は、1 μ M N-メチルスコポラミンを添加して求めた。本発明化合物のムスカリン受容体に対する結合親和性を、チェン及びプルソフ(Cheng and Prusoff)の方法[Biochem. Pharmacol., 22巻, 3099-3108頁(1973年)]に従って、標識リガンドである 3H -N-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度(IC_{50})より算出した解離定数(K_i)により表した。

【0168】

【表1】

表1 ムスカリン m_2 及び m_3 受容体結合阻害作用

	Ki(nM)		m_2/m_3
	m_2	m_3	
実施例1の化合物	37.4	0.8	46

【0169】上記表1に示す結果から明らかなように、本発明の化合物はムスカリン m_2 受容体よりも m_3 受容体

に対してはるかに強い結合阻害活性を示した。

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vitro)

1) 摘出ラット右心房におけるM₂受容体拮抗試験

本試験法は常法に従った。SD系雄性ラット(300~500g)を脱血致死させ、右心房を摘出した。標本を20mlのクレブス-ヘンゼライト栄養液(95% O₂, 5% CO₂通気, 32℃)で満たしたマグヌス管内に初期張力0.5gにて等尺性に懸垂した。拍動数は心拍計を用いて記録した。30分間平衡化した後、カルバコール(10⁻⁹~10⁻⁶M)を低濃度から3倍用量にて累積的に投与し、拍動数の減少を測定して、コントロールの用量反応曲線を得た。新鮮液にて洗浄し拍動数が回復した後、被験化合物を投与し、その10分後に再びカルバコールを累積的に投与した。カルバコールによる反応は、カルバコール投与前の拍動数を100%として表した。本発明の化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力(K_B値)を求めた。

2) 摘出ラット気管における気道M₃受容体拮抗試験

本試験法は常法に従った。SD系雄性ラット(300~500g)を脱血致死させ、気管を摘出した。気管を2mm幅のリング状にした後、腹側軟骨部分を切り開き横切標本を作成した。標本を5mlのクレブス-ヘンゼライト栄養液(95% O₂, 5% CO₂通気, 32℃)で満たしたマグヌス管内に、初期張力1.0g、静止張力0.6gにて懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。1時間平衡化した後、10⁻⁴Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し(あるいは無処置)、その10分後からカルバコール(10⁻⁸~10⁻³M)を3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力(K_B値)を求めた。

【0170】

【表2】

表2 ムスカリン受容体拮抗作用(in vitro)

	K _B (nM)		M ₂ /M ₃
	右心房M ₂	気管M ₃	
実施例1の化合物	80	0.5	160

$$\text{shift値} = \frac{\text{薬物投与後のメサコリン反応閾値}^{2)}}{\text{薬物無処置下のメサコリン反応閾値}^{1)}}$$

【0174】

【表3】

表3 イヌにおける気管支拡張作用

	shift値
実施例1の化合物	30

【0171】上記表2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は右心房M₂より気管M₃の受容体に対してはるかに強く拮抗した。したがって、本発明の化合物は気管M₃受容体に、より選択的な化合物である。

ムスカリンM₃受容体拮抗試験 (in vivo)

1) 麻酔イヌにおける気管支拡張作用(吸入投与)被験薬物吸入投与後の気管支拡張作用は、メサコリン吸入誘発試験における呼吸抵抗上昇反応に対する抑制効果を測定することにより評価した。実験には、12~36ヶ月齢(10~15kg)の雄性ビーグル犬を使用した。ペントバルビタール(30mg/kg)静脈内投与により麻酔後、気管カニューレを挿入した。呼吸状態が安定した後、アストグラフ(TCK-6100H, チェスト社)に接続、3Hzオシレーション法によるメサコリン吸入誘発試験を行った。吸入誘発薬のメサコリンは、生理食塩水にて、40000μg/mlより順次20000、10000、5000、2500、1250、625、312.5、156、78μg/mlの10段階の濃度に希釈した。このメサコリン溶液をアストグラフ中のネブライザー(噴霧器)を用い、低濃度より1分間ずつ吸入させ、呼吸抵抗の変化を連続的に描記した。呼吸抵抗が初期値の2倍になるメサコリン濃度をメサコリン反応閾値とした。被験薬物評価前に、薬物無処置下のメサコリン反応閾値¹⁾を1週間間隔で少なくとも2回以上測定し、再現性のある反応を示すイヌを選別した。

【0172】被験化合物(3mg/ml)の吸入投与は、ペントバルビタール麻酔(30mg/kg, i.v.)下、アストグラフのネブライザーを用いて10分間行った。吸入投与後、ペントバルビタールを必要に応じて追加投与し、麻酔を維持した。吸入投与4時間後に、メサコリン吸入誘発試験を行い、被験化合物投与後のメサコリン反応閾値²⁾を測定した。被験化合物の気管支拡張作用(shift値)は、次式より求めた。その結果を表3に示す。

【0173】

【数1】

【0175】上記表3に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は強い気管支拡張作用及び持続性を示した。

2) 覚醒マウスにおける気管支拡張作用(吸入投与)被験薬物吸入投与後の気管支拡張作用は、メサコリン誘発気道抵抗上昇反応に対する抑制効果を測定することに

より評価した。実験には、21～23週齢（20～30g）の雌性BALB/C系マウスを使用した。呼吸機能の測定及び解析は、無拘束呼吸機能解析システム（Biosystem XA, バクスコ社）を用いた。マウスを無拘束プレチスモチャンバー（PLY3211）に入れ、呼吸状態が安定した後に呼吸パラメーターを測定し、気道抵抗の指標の一つであるPenh（enhanced pause）値をHamelmannらの方法（Am. J. Crit. Care Med. 156, 766-775, 1997）に従い算出した。初期Pen

$$\text{第1式：メサコリン反応値} = \text{メサコリン投与後の Penh 値} - \text{初期 Penh 値} \\ (\Delta \text{ Penh 値})$$

【0177】被験化合物（3mg/ml）の吸入投与は、ネブライザー（NE-U07, オムロン社）を用いて30秒間行った。吸入投与5分、2、4、6、8、24及び48時間後に、メサコリンの吸入投与を行い、被験化合物投与後のメサコリン反応値を測定した。被験薬

h値を測定後、ネブライザー（NE-U07, オムロン社）を用いて、3分間、メサコリン300mMの吸入投与を行い、Penh値の変化を測定した。メサコリン誘発気道抵抗上昇反応の程度は、メサコリン反応値（ Δ Penh値）として、第1式にて表した。被験化合物評価前に、薬物無処置下のメサコリン反応値を1週間間隔で少なくとも2回以上測定し、再現性のある反応を示すマウスを選別した。

【0176】

【数2】

物の気管支拡張作用は、メサコリン反応値に対する抑制効果（抑制率）として第2式で求めた。その結果を表4に示す。

【0178】

【数3】

$$\text{第2式：抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{薬物投与後のメサコリン反応値}}{\text{薬物無処置下のメサコリン反応値}}\right) \times 100$$

【0179】

【表4】

表4 ムスカリン受容体拮抗作用

	抑制率(%)						
	5分	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	48時間
実施例1の化合物	95.8	81.7	82.7	79.1	81.6	64.9	41.1

【0180】上記表4に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は強い気管支拡張作用及び持続性を示した。

【0181】以上のとおり、本発明の式（I）の化合物は、強力かつ選択的なムスカリンM₃受容体拮抗作用を示し、かつ、吸入投与方法においても優れた薬理活性及び作用持続性を示す。したがって、副作用の少ない安全な医薬として、殊に、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫及び鼻炎等の呼吸器系疾患等の処置のために、患者に対し経口的又は非経口的に、より好ましくは吸入剤として投与することができる。

【0182】本発明の化合物は、上記の如き疾患の治療又は予防のために実際に使用するに際して、常法に従い、薬学的に許容されうる添加剤とともに、投与に適した剤形に製剤化することができる。該添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂

肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0183】これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形のものであってもよい。また、特に注射剤は、予め生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させた形態であってよく、又は用時に生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させて用いる粉末形態であってよく、更に場合によっては緩衝剤や保存剤を含有させてもよい。

【0184】また、吸入剤等の非経口投与製剤として、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤とすることができ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってよい。

【0185】これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤

の1.0~100重量%、好ましくは1.0~60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【0186】本発明の化合物を薬剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.1~100mg/kgを1~数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001~10mg/kgを1~数回に分けて投与することができる。

【0187】

【発明の実施の形態】実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0188】

【実施例】実施例1

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-イミノメチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン・一塩酸塩

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン1.91gの無水エタノール50ml溶液に、ホルムイミド酸エチル塩酸塩559mgを加え、室温にて13時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール=4/1）にて精製し、表題化合物1.88gを無色固体として得た。

【0189】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) : 0.80-2.50 (12H, m), 2.90-4.00 (9H, m), 7.25-7.57 (5H, m), 7.78-8.00 (1H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₂H₂₉F₂N₃O₂+H)⁺として) : 406

実施例1-2 (塩交換)

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-イミノメチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン・一臭化水素酸塩

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-イミノメチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン・一塩酸塩109mgの超純水10ml溶液を、逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AQ 120-S50 (YMC社製)]上に展開し、0.5M臭化ナトリウム60ml水溶液を流した。超純水80mlにて洗浄し、テトラヒドロフラン/水=2/8より表題化合物を溶出、濃縮乾固

にて85.5mgを無色固体として得た。

【0190】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) : 1.30-1.52 (2H, m), 1.60-2.10 (7H, m), 2.12-2.47 (2H, m), 3.02-3.81 (10H, m), 7.23-7.47 (5H, m), 7.87 (1H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₂H₂₉F₂N₃O₂+H)⁺として) : 406

実施例1-3 (塩交換)

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-イミノメチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン・一安息香酸塩 (工程1)

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-[(ベンジルオキシカルボニル)イミノ]メチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカンの合成

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-イミノメチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン・一塩酸塩125mgの水2ml及びジオキサン4ml溶液に、室温にて塩化ベンジルオキシカルボニル0.04ml、1N水酸化ナトリウム水溶液0.7mlを順次加え、15分間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール=100/1）にて精製し、表題化合物136mgを得た。

【0191】¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.40-2.42 (12H, m), 2.82-4.02 (9H, m), 5.15 (2H, s), 7.18-7.50 (10H, m), 8.43 (1H, s)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₃₁H₃₅F₂N₃O₄+H)⁺として) : 552

(工程2)

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-イミノメチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン・一安息香酸塩の製造

(1S, 7R)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-[(ベンジルオキシカルボニル)イミノ]メチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン450mgのエタノール溶液8mlに、安息香酸106mg、20%水酸化パラジウム-

炭素触媒 90 mg を加え、水素雰囲気下、4 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール-イソプロパノール中で、結晶化することにより表題化合物 327 mg を白色結晶として得た。

【0192】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) :
0.85-2.30 (12H, m), 2.80-3.65 (9H, m), 7.00-7.34 (8H, m), 7.55-7.80 (3H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₂H₂₉F₂N₃O₂ + H)⁺として) : 406

実施例 2

2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-7-イミノメチル-2,7-ジアザビシクロ

[3.3.0] オクタン・一塩酸塩

2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,7-ジアザビシクロ [3.3.0] オクタンを用い、実施例 1 と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

【0193】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) :
1.20-2.20 (9H, m), 2.82-4.13 (9H, m), 4.41-4.66 (1H, m), 7.20-7.49 (5H, m), 8.02 (1H, s)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₀H₂₅F₂N₃O₂ + H)⁺として) : 378

実施例 3

(1S,7R)-4-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-9-イミノメチル-4,9-ジアザビシクロ

[5.3.0] デカン・一塩酸塩
(1S,7R)-4-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4,9-ジアザビシクロ [5.3.0] デカンを用い、実施例 1 と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

【0194】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) :
1.05-2.17 (10H, m), 2.17-4.31 (11H, m), 7.20-7.49 (5H, m), 7.82-7.48 (1H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₂H₂₉F₂N₃O₂ + H)⁺として) : 406

実施例 4

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3-イミノメチル-3,8-ジアザビシクロ

[4.3.0] ノナン・一塩酸塩

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3,8-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン

を用い、実施例 1 と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

【0195】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) :
1.08-1.28 (1H, m), 1.28-2.60 (8H, m), 2.60-2.90 (1H, m), 2.90-3.75 (8H, m), 3.75-3.92 (1H, m), 7.21-7.53 (5H, m), 7.53-7.72 (1H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₁H₂₇F₂N₃O₂ + H)⁺として) : 392

実施例 5

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2-イミノメチル-2,8-ジアザスピロ

[4.5] デカン・一塩酸塩

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカンを用い、実施例 1 と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

【0196】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) :
1.12-2.13 (12H, m), 2.90-3.99 (9H, m), 7.23-7.48 (5H, m), 7.95 (1H, s)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₂H₂₉F₂N₃O₂ + H)⁺として) : 406

実施例 6

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2-イミノメチル-1-メチル-2,8-ジアザスピロ

[4.5] デカン・一塩酸塩
8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-1-メチル-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカンを用い、実施例 1 と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

【0197】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) :
0.62-2.31 (15H, m), 2.99-4.01 (7H, m), 4.01-4.30 (1H, m), 7.22-8.14 (6H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₂₃H₃₁F₂N₃O₂ + H)⁺として) : 420

実施例 7

3-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-9-イミノメチル-3,9-ジアザスピロ

[5.5] ウンデカン・一塩酸塩

3-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカンを用い、実施例 1 と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

用い、実施例1と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

【0198】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm): 0.60–2.77 (16H, m), 3.39–4.29 (6H, m), 7.40–7.71 (5H, m), 8.04 (1H, s)

低分解能FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ として): 420

実施例8

2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-7-イミノメチル-2,7-ジアザスピロ

[3.6]デカン・一塩酸塩

2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,7-ジアザスピロ[3.6]デカンを用い、実施例1と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

【0199】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm): 1.25–2.25 (12H, m), 2.95–4.25 (9H, m), 7.20–7.56 (5H, m), 7.78–8.04 (1H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ として): 406

実施例9

1-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-{2-(イミノメチル)アミノエチル}ピペリジン・一塩酸塩

4-(2-アミノエチル)-1-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}ピペリジンを用い、実施例1と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm): 0.80–2.20 (14H, m), 2.20–3.66 (4H, m), 4.12–4.70 (2H, m), 7.20–7.50 (5H, m), 7.55–7.95 (1H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ として): 394

実施例10

(1S,7R)-9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-(メチルイミノ)メチル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン・一ヨウ化水素酸塩

(1S,7R)-9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4,9-ジアザビシクロ

[5.3.0]デカン15mgの無水エタノール1ml溶液に、N-メチルホルムチオイミド酸メチルヨウ化水素酸塩9.5mgを加え、室温にて36時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、テトラヒドロフラン1ml溶液とし、二炭酸ジ-*t*-ブチル15mgを加え、室温にて3時間攪拌した。得た粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=5/1)にて精製し、表題化合物11mgを黄色油状物質として得た。

【0200】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm): 1.30–2.50 (12H, m), 3.08, 3.11 (3H, 2*s), 3.14–3.80 (9H, m), 7.24–7.44 (5H, m), 7.91, 7.96 (1H, 2*s)

低分解能FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ として): 420

実施例11

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2-ペンタンイミドイル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン・一塩酸塩

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンとペンタンイミド酸エチルを用い、実施例1と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

【0201】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm): 0.95 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.10–2.15 (17H, m), 2.49 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.93–3.90 (8H, m), 7.20–7.46 (5H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ として): 462

実施例12

(1S,7R)-9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-エタンイミドイル-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン・一ヨウ化水素酸塩

(1S,7R)-9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン20.0mgの無水エタノール1ml溶液に、アセトチオイミド酸メチルヨウ化水素酸塩12.6mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、粗物質をアルミナカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=2/1)にて精製し、表題化合物3.00mgを無色油状物質として得た。

【0202】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm):

1. 49-2. 20 (12H, m), 2. 25 (3H, s), 2. 28 (3H, s), 2. 88-3. 27 (4H, m), 3. 32-3. 75 (5H, m), 7. 25-7. 52 (5H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₃H₃₁F₂N₃O₂+H)⁺として): 420

実施例13

1-{(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-{2-(エタンイミドイル)アミノエチル}ピペリジン・一ヨウ化水素酸塩

4-(2-アミノエチル)-1-((2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジンを、実施例12と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

【0203】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm): 0. 85-2. 11 (14H, m), 2. 17 (3H, s), 2. 35-3. 25 (5H, m), 4. 48 (2H, m), 7. 23-7. 43 (5H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₂H₃₁F₂N₃O₂+H)⁺として): 408

実施例14

(1S, 7R)-4-アミジノ-9-((2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4, 9-ジアザビシクロ[5. 3. 0]デカン・一塩酸塩

(1S, 7R)-9-((2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4, 9-ジアザビシクロ[5. 3. 0]デカン58. 6mgの無水ジメチルホルマミド0. 04ml溶液に、1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩19. 8mg及びジイソプロピルエチルアミン0. 023mgを加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、粗物質を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AQ120-S50 (YMC社製); 溶出溶媒: テトラヒドロフラン/水=3/7]にて精製し、表題化合物44. 0mgを無色固体として得た。

【0204】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm): 1. 25-1. 68 (3H, m), 1. 83 (4H, m), 2. 05 (4H, m), 2. 22 (1H, m), 2. 37 (1H, m), 3. 03-3. 77 (8H, m), 7. 23-7. 49 (5H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₂H₃₀F₂N₄O₂+H)⁺として): 421

実施例15

1-{(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-(2-グアニジノエチル)ピペリジン・一

塩酸塩

4-(2-アミノエチル)-1-((2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジンを、実施例14と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

【0205】¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm): 1. 25-1. 70 (8H, m), 1. 70-2. 10 (7H, m), 3. 09 (4H, m), 4. 48 (2H, m), 7. 10-7. 34 (5H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₂₁H₃₀F₂N₄O₂+H)⁺として): 409

参考例1

(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

(工程1)

(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-((1R)-3-オキソシクロペンチル)-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン及び(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-((1S)-3-オキソシクロペンチル)-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

D. ゼーバッハ (Seebach) らの方法 [Tetrahedron, 40巻1313-1324頁(1984年)] に従って合成した(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン510mgのテトラヒドロフラン20ml-ヘキサメチルリン酸トリアミド1ml混液に、-78℃下、リチウムジイソプロピルアミド1. 5Mヘキサン溶液1. 7mlを滴下し、30分間攪拌した後、シクロペンテノン285mgのテトラヒドロフラン1. 5ml溶液を加え、更に1. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=15/1~10/1)にて精製し、表題化合物をそれぞれ150mg、254mg油状物質として得た。それぞれの立体配置はNMRのNOEより決定した。

(工程2)

(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-((1R)-3-オキソシクロペンチル)-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン2. 8gのクロロホルム30ml溶液に、氷冷下、三フッ化ジエチルアミノ硫酸4. 89mlを加え、室温にて20時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去

し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）にて精製し表題化合物 2.4 g を得た。

（工程 3）

（2R）-2-（（1R）-3,3-ジフルオロシクロペンチル）-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成
（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（（1R）-3,3-ジフルオロシクロペンチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オン 2.4 g のメタノール 30 ml 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、室温にて 3 時間撹拌した。メタノールを減圧留去後、反応液を水にて希釈し、ジエチルエーテル洗浄した。水層を 1 N 塩酸にて酸性としてジエチルエーテル抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1.66 g を得た。

参考例 2

（2R）-2-（（1S）-3,3-ジフルオロシクロペンチル）-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（（1S）-3-オキソシクロペンチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オンを用い、参考例 1 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

参考例 3

（2R）-2-（（1S）-3-フルオロシクロペンチル）-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

（工程 1）

（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（（1S）-3-ヒドロキシシクロペンチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オンの合成
（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（（1S）-3-オキソシクロペンチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オン 169 mg のメタノール 2 ml 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 71 mg を加え、同温度にて 30 分間撹拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 157 mg を無色油状物質として得た。

（工程 2）

（2R）-2-（（1S）-3-フルオロシクロペンチル）-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成
（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（（1S）-3-ヒドロキシシクロペンチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オンを用い、参考例 1 工程 2 及び 3 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

参考例 4

（2R）-2-（（3,3-ジフルオロシクロブチル）-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

（工程 1）

（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（3-ベン

ジルオキシ-1-ヒドロキシシクロブチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オンの合成

3-ベンジルオキシシクロブタノンを用い、参考例 1 工程 1 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

（工程 2）

（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（3-ベンジルオキシシクロブチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オンの合成

工程 1 で得た（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシシクロブチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オン 2.82 g のクロロホルム 80 ml 溶液に、氷冷下、4-ジメチルアミノピリジン 2.6 g を加え、同温度にて 1 時間撹拌した。反応液にメチルクロログリオキシレート 1 ml を加え、更に 1 時間撹拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のヘキサン／酢酸エチル＝1／1 混液をシリカゲルカラムで過した。過液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣のトルエン 80 ml 溶液に、室温にて 2,2'-アゾビス（イソブチロニトリル）56 mg 及び水素化トリ-n-ブチルスズ 2.3 ml を加え、110℃にて 4 時間加熱撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）にて精製し、表題化合物 1.82 g を油状物質として得た。

（工程 3）

（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（3-オキソシクロブチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オンの合成

工程 2 で得た（2R,5R）-2-（t-ブチル）-5-（3-ベンジルオキシシクロブチル）-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オン 1.82 g のエタノール 40 ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭素触媒 430 mg を加え、水素雰囲気下、常圧にて 6 時間撹拌した。反応液をセライトで過し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣のジクロロメタン 5 ml 溶液を、ジメチルスルホキシド 1.1 ml のジクロロメタン 50 ml 溶液に -78℃ 下オキサリルクロリド 0.63 ml を加えて 5 分間撹拌した反応液に、-78℃ 下滴下し、同温度にて 15 分間撹拌した。反応液に更にトリエチルアミン 0.5 ml を加え、室温へと昇温しながら 30 分間撹拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）にて精製し、表題化合物 1.36 g を油状物質として得た。

（工程 4）

（2R）-2-（（3,3-ジフルオロシクロブチル）-

2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

工程3で得た(2R, 5R)-2-(4-tert-ブチル-5-(3-オキシシクロペンチル)-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オン)を用い、参考例1と同様の方法にて表題化合物を製造した。

参考例5

4-アミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジン・一塩酸塩

(工程1)

1-ベンジル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジンの合成

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン25gのクロロホルム150ml溶液に氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボネイト31.4gを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をヘキサン/ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物35.65gを得た。

(工程2)

4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジンの合成

1-ベンジル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン59gをメタノール550ml-酢酸24ml混液に溶解し、10%パラジウム-炭素触媒5gを加え、水素雰囲気下、20時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧下濃縮し、クロロホルムにて希釈、重曹を加えた飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄することにより表題化合物53.7gを得た。

(工程3)

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジンの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン220mg及び(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸256mgのクロロホルム8ml溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール203mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド201mgを室温にて順次加え、同温度にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、表題化合物314mgを得た。

(工程4)

4-アミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-

-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジン・一塩酸塩の合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジン84mgを10%塩酸-メタノール2mlに溶解し、室温にて3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶することにより表題化合物60mgを無色固体として得た。

参考例6

4-アミノ-1-((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジン・一塩酸塩

((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸)を用い、参考例5と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

参考例7

4-アミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピペリジン

(工程1)

N-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸エチルの合成

イソニペコチン酸エチルを用い、参考例5工程1と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

N-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸エチルの合成

N-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸エチル5.0gのテトラヒドロフラン100ml-ヘキサメチルリン酸アミド7.4ml混液に、-78℃下、1.5Mリチウムジイソプロピルアミド/シクロヘキサン溶液15.5mlを滴下し、-40℃へと昇温し、1時間攪拌した。反応液を-78℃へ冷却しヨウ化メチル3.6mlを滴下し室温へと昇温しながら1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=17/1)にて精製し、表題化合物4.0gを得た。

(工程3)

N-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸の合成

N-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸エチル1.5gの75%メタノール水溶液に6N水酸化カリウム水溶液5mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を室温へ冷却し、2N塩酸にてpH=4とした後、クロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化

合物1.3gを得た。

(工程4)

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1- α -ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジンの合成

N- α -ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸700mgのトルエン14ml溶液に、トリエチルアミン0.60ml、ジフェニルリン酸アジド0.93mlを加え、1.5時間加熱還流した。反応液へベンジルアルコール0.45mlを加え、更に27時間加熱還流した。反応液を室温へ冷却後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=10/1~7/1）にて精製し、粗表題化合物1.0gを得た。

(工程5)

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジンの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1- α -ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン1.0gを10%塩酸-メタノール20mlに溶解し、室温にて12時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え、ジエチルエーテル洗浄した。水層を4M水酸化ナトリウムにて塩基性とした後、クロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物463mgを得た。

(工程6)

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピペリジンの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジンを用い、参考例5工程3と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程7)

4-アミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピペリジンの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピペリジン568mgのメタノール10ml-酢酸エチル5ml混液に10%パラジウム-炭素触媒200mgを加え、水素雰囲気下、18時間撹拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を1M塩酸に溶解し、ジエチルエーテル洗浄した。水層を4N水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、クロロホルム抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥することにより表題化合物320mgを無色油状物質として得た。

参考例8

4-アミノ-1-((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピペリジン

((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、参考例7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例9

4-アミノ-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-エチルピペリジン

ヨウ化エチルを用い、参考例7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例10

4-アミノ-1-((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-エチルピペリジン

((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、参考例9と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例11

4-アミノメチル-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジン

1- α -ブトキシカルボニル-4-アジドメチルピペリジンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色泡状物質として得た。

参考例12

4-アミノメチル-1-((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジン

((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、参考例11と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例13

4-アミノメチル-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピペリジン

(工程1)

N- α -ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-メタノールの合成

N- α -ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸エチル527mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム90mgを加え、同温度にて1時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、1時間撹拌してセライトろ過した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物を得た。

(工程2)

N- α -ブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-カルバルデヒドの合成

ジメチルスルホキシド0.4 mlのクロロホルム5 ml溶液に、-60℃下、塩化オキザリル0.2 mlを滴下し、同温度にて5分間攪拌した。反応液に工程1で得られたN-トキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-メタノールのクロロホルム1 ml溶液を滴下し、同温度にて20分間攪拌後、トリエチルアミン2 mlを加え、室温へと昇温しながら0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=4/1）にて精製し、表題化合物367 mgを得た。

（工程3）

4-アミノメチル-1-トキシカルボニル-4-メチルピペリジンの合成

N-トキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-カルバルデヒド367 mgのメタノール5 ml溶液に、室温にて酢酸アンモニウム1.2 g及び水素化シアノホウ素ナトリウム130 mgを加え、1時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、3 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物を得た。

（工程4）

4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル-1-トキシカルボニル-4-メチルピペリジンの合成

工程3で得られた4-アミノメチル-1-トキシカルボニル-4-メチルピペリジンのテトラヒドロフラン6 ml溶液に、室温にてジイソプロピルエチルアミン1 ml、塩化ベンジルオキシカルボニル0.3 mlを順次加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=5/1～2/1）にて精製し、粗表題化合物324 mgを得た。

（工程5）

4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-メチルピペリジンの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル-1-トキシカルボニル-4-メチルピペリジン30 mgのクロロホルム2 ml溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸1 mlを加え、同温度にて0.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、クロロホルム-トルエン混液にて共沸することにより表題化合物を得た。

（工程6）

4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル-1-
{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-メチルピペリジンの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル-4-メチルピペリジンを用い、参考例5工程3と同様の方法にて表題化合物を製造した。

（工程7）

4-アミノメチル-1-
{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-メチルピペリジンの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル-1-
{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-メチルピペリジン16 mgのエタノール2 ml溶液に、10%パラジウム-炭素触媒4 mgを加え、水素雰囲気下、4時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を1 M塩酸に溶解し、ジエチルエーテルにて洗浄後、3 N水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより表題化合物3.5 mgを無色油状物質として得た。

参考例14

4-アミノメチル-1-
{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-エチルピペリジン

（工程1）

1-ベンジル-4-エチルピペリジン-4-カルボニトリルの合成

1-ベンジルピペリジン-4-カルボニトリル及びヨウ化エチルを用い、参考例7工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

（工程2）

1-ベンジル-4-トキシカルボニルアミノメチル-4-エチルピペリジンの合成

1-ベンジル-4-エチルピペリジン-4-カルボニトリル100 mgのテトラヒドロフラン2 ml溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム38 mgを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、硫酸ナトリウム・10水和物を加え、1時間攪拌してセライトろ過した。溶媒を減圧留去することにより得られた残渣を、0.5 M水酸化ナトリウム水溶液5 ml-ジオキサン5 ml混液に懸濁させ、ジブチルジカーボネイト110 mgを加え、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（Kieselgel™ 60 F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール=20/1）にて精製し、表題化合物34 mgを得た。

（工程3）

4-トキシカルボニルアミノメチル-4-エチルピペリジンの合成

1-ベンジル-4-トキシカルボニルアミノメチル

ル-4-エチルピペリジン 29 mg のエタノール 2 ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭素触媒 5 mg を加え、水素雰囲気下、3 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することにより表題化合物を得た。

(工程 4)

4-アミノメチル-1-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-エチルピペリジンの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-エチルピペリジンを用い、参考例 5 工程 3 及び 4 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例 15

4-((1-アミノエチル)-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル})ピペリジン (工程 1)

N-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸の合成
N-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸エチル 1.0 g を 90% メタノール水溶液 50 ml に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を室温へ冷却後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 873 mg を得た。

(工程 2)

N-メトキシ-N-メチル-1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコタミドの合成

N-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸及び N, O-ジメチルヒドロキシルアミンを用い、参考例 7 工程 6 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 3)

N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル メチル ケトンの合成

N-メトキシ-N-メチル-1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコタミド 88 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、氷冷下、1 M 臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 0.7 ml を加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、表題化合物 38 mg を得た。

(工程 4)

1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-((1-オキソエチル)ピペリジン)の合成
N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル メチル ケトンを用い、参考例 7 工程 5 及び 6 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 5)

4-((1-アミノエチル)-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル})ピペリジンの合成

1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-4-((1-オキソエチル)ピペリジン)を用い、参考例 13 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例 16

4-((1-アミノエチル)-1-((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル})ピペリジン

((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸)を用い、参考例 15 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例 17

4-((2-アミノエチル)-1-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル})ピペリジン (工程 1)

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジリデン酢酸エチルの合成

60% 油性水素化ナトリウム 9.1 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に、氷冷下、ジエチルホスホノ酢酸エチル 38.0 ml を滴下し、20 分間攪拌後、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン 31.4 g のテトラヒドロフラン 500 ml 溶液を滴下し、同温度にて 40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノールより再結晶することにより表題化合物 33.5 g を得た。

(工程 2)

N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-酢酸エチルの合成

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジリデン酢酸エチル 355 mg のメタノール 10 ml 溶液に、10% パラジウム-炭素触媒 50 mg を加え、3 気圧の水素雰囲気下、13 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 334 mg を得た。

(工程 3)

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジンエタノールの合成

N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-酢酸エチル 263 mg のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 100 mg を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10 水和物を加え、30 分間攪拌してセライトろ過し

た。溶媒を減圧留去することにより表題化合物207mgを得た。

(工程4)

メタンスルホン酸N-トブトキシカルボニル-4-ピペリジルエチルの合成

N-トブトキシカルボニル-4-ピペリジンエタノール207mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に、室温にてトリエチルアミン0.2ml、塩化メタンスルホン0.1mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物を得た。

(工程5)

4-(2-アジドエチル)-1-トブトキシカルボニルピペリジンの合成

工程4で得られたメタンスルホン酸N-トブトキシカルボニル-4-ピペリジルエチルのN,N-ジメチルホルムアミド7ml溶液に、室温にてアジ化ナトリウム100mgを加え90℃にて0.5時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物260mgを得た。

(工程6)

4-(2-アミノエチル)-1-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}ピペリジンの合成

4-(2-アジドエチル)-1-トブトキシカルボニルピペリジンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例18

4-(2-アミノエチル)-1-((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジン

(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、参考例17と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例19

4-(2-アミノエチル)-1-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-メチルピペリジン

(工程1)

N-トブトキシカルボニル-4-メチル-4-ビニルピペリジンの合成

臭化メチルトリフェニルホスホニウム160mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に、氷冷下、1.63M N-ブチルリチウム/ヘキサン溶液0.32mlを滴下し、同温度にて30分間攪拌した。反応液に、氷冷下、N-トブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-

4-カルバルデヒド93mgのテトラヒドロフラン2ml溶液を滴下し、同温度にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、表題化合物15mgを得た。

(工程2)

N-トブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-エタノールの合成

N-トブトキシカルボニル-4-メチル-4-ビニルピペリジン14mgのテトラヒドロフラン2ml溶液に、氷冷下、2.0M ボラン・ジメチルスルフィド錯体/テトラヒドロフラン溶液0.1mlを滴下し、室温へと昇温し、8時間攪拌した。反応液に3N水酸化ナトリウム水溶液0.5ml、35%過酸化水素0.5mlを加え、室温にて11時間攪拌後、反応液をジエチルエーテルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、表題化合物13mgを得た。

(工程3)

4-(2-アミノエチル)-1-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-メチルピペリジンの合成

N-トブトキシカルボニル-4-メチルピペリジン-4-エタノールを用い、参考例17工程4-6と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例20

4-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}ピペリジン

N-トブトキシカルボニル-4-ピペリジン酢酸を用い、参考例7工程2、次いで参考例17工程3-6と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

参考例21

4-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)ピペリジン

(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、参考例20と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例22

4-(1-アミノメチルプロピル)-1-{(2R)-

2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル } ピペリジン
ヨウ化エチルを用い、参考例20と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例23

4-(2-アミノプロピル)-1-{ (2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル } ピペリジン
N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジン酢酸エチルを用い、参考例15と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

参考例24

4-(2-アミノプロピル)-1-((2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル) ピペリジン

(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、参考例23と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例25

4-(2-アミノブチル)-1-{ (2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル } ピペリジン臭化エチルマグネシウムを用い、参考例23と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例26

4-(2-アミノペンチル)-1-{ (2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル } ピペリジン
臭化アリルマグネシウムを用い、参考例7工程7及び参考例23と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例27

4-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-1-{ (2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル } ピペリジン

N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-メタノールを用い、参考例13工程2、参考例17工程1-2、参考例7工程2、更に参考例7工程2-7と同様の方法を順次行うことにより表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例28

8-{ (2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル } -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン

(工程1)

4-アリル-N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸エチルの合成
臭化アリルを用い参考例7工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

4-アリル-N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-メタノールの合成
4-アリル-N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸エチルを用い、参考例13工程1と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程3)

8-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-2-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカンの合成
4-アリル-N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-メタノール89mgのテトラヒドロフラン2ml-水4ml混液に、氷冷下、過ヨウ素酸ナトリウム240mg、4%四酸化オスミウム水溶液0.1mlを順次加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液へ亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、30分間攪拌後、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物82mgを得た。

(工程4)

N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシメチルピペリジンの合成
8-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-2-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン61mgのメタノール2ml溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム40mgを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液にアセトンを加え、酢酸エチルにて希釈し水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物53mgを得た。

(工程5)

8-tert-ブトキシカルボニル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカンの合成
N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシメチルピペリジンを用い、参考例17工程4及び5と同様の方法にて得られたアジド体をトリフェニルホスフィンで処理することにより表題化合物を製造した。

(工程6)

2-ベンジル-8-tert-ブトキシカルボニル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカンの合成
8-tert-ブトキシカルボニル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン10mgのテトラヒドロフラン1ml溶液に、室温にて酢酸0.01ml、ベンズアルデヒド0.02ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム30mgを順次加え、同温度にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kiesel gel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、表題化合物9mgを得た。

(工程7)

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンの合成
2-ベンジル-8-tert-ブトキシカルボニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、淡黄色油状物質として得た。

参考例29

2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン
8-tert-ブトキシカルボニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例5工程3及び4と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例30

(1S,7R)-9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン

(工程1)

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ビス(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンの合成
シス-8-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-3-エンを用い、参考例5工程1並びに参考例28工程3及び4と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

4-ベンジル-9-tert-ブトキシカルボニル-シス-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカンの合成
シス-N-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ビス(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン 9.7gのクロロホルム200ml溶液に、氷冷下、トリエチルアミン21ml及び塩化メタンスルホニル7mlを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をトルエン200mlに溶解し、炭酸カリウム21g、ベンジルアミン7mlを加えて12時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=40/1)にて精製し、表題化合物5.6gを得た。

(工程3)

(1S,7R)-9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカンの合成
4-ベンジル-9-tert-ブトキシカルボニル-シス-

4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色泡状物質として得た。

参考例31

3-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタン-1-塩酸塩

3-tert-ブトキシカルボニル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタンを用い、参考例5工程3及び4と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

参考例32

7-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン
2-ベンジル-7-tert-ブトキシカルボニル-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例33

3-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-塩酸塩

3-tert-ブトキシカルボニル-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンを用い、参考例5工程3及び4と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

参考例34

9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン
2-ベンジル-9-tert-ブトキシカルボニル-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例35

(5R*)-及び(5S*)-2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

2-tert-ブトキシカルボニル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナンを用い、参考例5工程3及び4と同様の反応を行った後、分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/アンモニア水=50/10/1)にてジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(5R*)-体と命名した表題化合物を、高極性物質として、便宜上、(5S*)-体

と命名した表題化合物を、それぞれ無色油状物質として得た。

参考例36

2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

8-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例5工程3及び4と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例37

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

2-ベンジル-8-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例38

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

2-ベンジル-8-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例39

7-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン・一塩酸塩

2-tert-ブトキシカルボニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナンを用い、参考例5工程3-4と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

参考例40

(1R*, 6S*)-及び(1S*, 6R*)-3-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン・一塩酸塩

8-tert-ブトキシカルボニル-シス-3,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンを用い、参考例5工程3と同様の反応を行った後、分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にてジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R*, 6S*)-体と命名した表題化合物のtert-

ブトキシカルボニル保護体を、高極性物質として、便宜上、(1S*, 6R*)-体と命名した表題化合物のtert-ブトキシカルボニル保護体を得、次いで、それぞれ参考例5工程4と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、それぞれ無色油状物質として得た。

参考例41

(1R*, 6R*)-及び(1S*, 6S*)-8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン・一塩酸塩

3-ベンジル-シス-3,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンを用い、参考例7工程6と同様の反応を行った後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)にてジアステレオマーを分離し、先溶出物質として、便宜上、(1R*, 6R*)-体と命名した表題化合物のベンジル保護体を、後溶出物質として、便宜上、(1S*, 6S*)-体と命名した表題化合物のベンジル保護体を得、次いで、それぞれ参考例7工程7及び参考例5工程4と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、それぞれ無色固体として得た。

参考例42

(1R*, 7R*)-及び(1S*, 7S*)-9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン

3-ベンジル-9-tert-ブトキシカルボニル-シス-3,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカンを用い、参考例7工程5及び6と同様の反応を行った後、分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にてジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R*, 7R*)-体と命名した表題化合物のベンジル保護体を、高極性物質として、便宜上、(1S*, 7S*)-体と命名した表題化合物のベンジル保護体を得、次いで、それぞれ参考例7工程7と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、それぞれ無色油状物質として得た。

参考例43

(1R*)-及び(1S*)-8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-1-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

2-ベンジロキシカルボニル-8-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例7工程5及び6と同様の反応を行った後、高速液体クロマトグラフィー(Chiralpak AD、溶媒: ヘキサン/2-プロパノール=9/1)にてジアステレオマーを分離し、先溶出物質として、便宜上、(1R*)-体と命名した表題化合物のtert-

ンジルオキシカルボニル保護体を、後溶出物質として、便宜上、(1S*)-体と命名した表題化合物のベンジルオキシカルボニル保護体を得、次いで、それぞれ参考例7工程7と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、それぞれ無色油状物質として得た。

参考例44

2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン

7-tert-ブトキシカルボニル-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例5工程3及び4と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例45

(1R*,7R*)-及び(1S*,7S*)-9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン

4-ベンジル-9-tert-ブトキシカルボニル-トランス-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカンを用い、参考例7工程5及び6と同様の反応を行った後、分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にてジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R*,7R*)-体と命名した表題化合物のベンジル保護体を得、高極性物質として、便宜上、(1S*,7S*)-体と命名した表題化合物のベンジル保護体を得、次いで、それぞれ参考例7工程7と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、それぞれ無色油状物質として得た。

参考例46

8-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-1-エチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

2-ベンジルオキシカルボニル-8-tert-ブトキシカルボニル-1-エチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例47

9-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3-メチル-シス-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカン

4-ベンジル-9-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-シス-4,9-ジアザビシクロ[5.3.0]デカンを用い、参考例7工程5-7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例48

(5R*)-及び(5S*)-2-{(2R)-2-

((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン

7-tert-ブトキシカルボニル-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカンを用い、参考例5工程3と同様の反応を行った後、分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にてジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(5R*)-体と命名した表題化合物のtert-ブトキシカルボニル保護体を得、高極性物質として、便宜上、(5S*)-体と命名した表題化合物のtert-ブトキシカルボニル保護体を得、次いで、それぞれ参考例5工程4と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、それぞれ無色油状物質として得た。

参考例49

2-{(2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

(工程1)

1-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-4-ピペリジニカルボニトリルの合成 1-ベンジル-4-シアノ-4-ピペリジニカルボン酸エチル 87mg の5%含水テトラヒドロフラン 4.2ml 溶液に、室温にて水素化ホウ素ナトリウム 130mg を加え、50℃にて2時間加熱撹拌した。反応液にアセトンを加え、次いで水を加え、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物 44mg を得た。

(工程2)

p-トルエンスルホン酸 (1-ベンジル-4-シアノ-4-ピペリジル)メチルの合成

1-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-4-ピペリジニカルボニトリル 44mg のクロロホルム 3ml 溶液に、室温にてトリエチルアミン 0.2ml、塩化p-トルエンスルホン 42mg を加え、同温度にて15時間撹拌し、次いで室温にて4-ジメチルアミノピリジン 20mg、塩化p-トルエンスルホン 20mg を加え、同温度にて10時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物 66mg を得た。

(工程3)

7-ベンジル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

の合成

p-トルエンスルホン酸 (1-ベンジル-4-シアノ-4-ピペリジル) メチル 66 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、室温にて 1.0 M 水素化リチウムアルミニウム/テトラヒドロフラン溶液 0.2 ml を加え、同温度にて 2 時間撹拌した。反応液に氷水を加えて沈殿を濾去後、濾液を 3 N 水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、クロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 30 mg を得た。

(工程 4)

7-ベンジル-2-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナンの合成

7-ベンジル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン 11 mg 及び (2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 21 mg の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 40 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 25 mg を室温にて順次加え、同温度にて 15 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 18 mg を得た。

(工程 5)

2-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナンの合成
7-ベンジル-2-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン 17 mg のメタノール 2 ml 溶液に、20% 水酸化パラジウム-炭素触媒 10 mg を加え、水素雰囲気下、2 時間撹拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Aluminoxid 60 F₂₅₄, Art 5713 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、表題化合物 8.9 mg を白色固体として得た。

参考例 50

2-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-6-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

(工程 1)

4-ベンジル-3-メチルモルホリン-2-オンの合成
2-ベンジルアミノ-1-エタノール 1 ml の N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、炭酸カリウム 1.3 g、2-ブロモプロピオン酸エチル 1 ml を室温にて順次加え、60℃にて 18 時間加熱撹拌した。反応液を水にて希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄後、1 N 塩酸にて酸性としてジエチルエーテルにて洗浄した。水層を減圧留去し、得られた残渣にトルエン 20 ml を加え、反応系中から水を除去しながら 15 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 666 mg を得た。

(工程 2)

2-((ベンジル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-1-プロパノール)の合成

4-ベンジル-3-メチルモルホリン-2-オン 500 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 120 mg を加え、同温度にて 15 分間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10 水和物を加え、室温にて 1 時間撹拌してセライト濾過した。濾液を減圧留去することにより表題化合物 513 mg を得た。

(工程 3)

1-ベンジル-4-シアノ-2-メチル-4-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

2-((ベンジル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-1-プロパノール) 513 mg に塩化チオニル 2 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、得られた残渣に N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml を加えて溶解し、炭酸カリウム 1.35 g、臭化テトラブチルアンモニウム 60 mg、シアノ酢酸エチル 261 mg を室温にて順次加え、80℃にて 3 時間加熱撹拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、表題化合物 230 mg を得た。

(工程 4)

2-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-6-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナンの合成

1-ベンジル-4-シアノ-2-メチル-4-ピペリジンカルボン酸エチルを用い、参考例 49 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

参考例 51

2-((2R)-2-((1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセ

チル}-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカン

(工程1)

2-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカンの合成

2-ベンジル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-オン(WO98/06720記載) 95mgのクロロホルム5ml溶液に、氷冷下、濃硫酸0.5ml、アジ化ナトリウム62mgを加え、60℃にて8時間加熱撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、3N水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、クロロホルム抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にテトラヒドロフラン5mlを加えて溶解し、室温にて水素化リチウムアルミニウム40mgを加え、0.5時間加熱還流した。氷冷下、反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、室温にて1時間撹拌してセライト濾過した。濾液を減圧留去することにより表題化合物88mgを得た。

(工程2)

2-ベンジル-7-ト-ブトキシカルボニル-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカンの合成

2-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカン56mgのクロロホルム2ml溶液に、室温にてジ-ト-ブチルジカーボネイト60mgを加え、同温度にて0.5時間撹拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、表題化合物37mgを得た。

(工程3)

7-ト-ブトキシカルボニル-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカンの合成 2-ベンジル-7-ト-ブトキシカルボニル-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカン37mgのメタノール3ml溶液に、20%水酸化パラジウム-炭素触媒10mgを加え、4気圧の水素雰囲気下、2時間撹拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することにより表題化合物20mgを得た。

(工程4)

7-ト-ブトキシカルボニル-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカンの合成

7-ト-ブトキシカルボニル-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカンを用い、参考例49工程4と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程5)

2-((2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカンの合成 7-ト-ブトキシカルボニル-2-((2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-

-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2, 7-ジアザスピロ[3.6]デカン20mgを10%塩酸-メタノール2mlに溶解し、室温にて15時間撹拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=50/10/1)にて精製し、表題化合物10mgを白色固体として得た。

参考例52

(1R*, 6R*)-及び(1S*, 6S*)-7-((2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-3, 7-ジアザスピロ[4.2.0]オクタン

(工程1)

4-アミノ-1-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-3-ピリジンカルボン酸メチルの合成

1-ベンジル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸メチル・一塩酸塩2.9gのメタノール20ml溶液に、シアノ水素化ほう素ナトリウム1.1g及び塩化亜鉛1.2gのメタノール60ml溶液、28%アンモニア水10mlを室温にて加え、同温度にて15時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物2.56gを得た。

(工程2)

1-ベンジル-シス-4-ト-ブトキシカルボニルアミノ-3-ピペリジンカルボン酸メチルの合成

4-アミノ-1-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-3-ピリジンカルボン酸メチル1.3gの酢酸8ml溶液に、10℃にてシアノ水素化ほう素ナトリウム1.6gを加え、同温度にて1時間撹拌した。反応液を水にて希釈し、炭酸カリウムにて塩基性とした。次いで、1, 4-ジオキサン10mlにて希釈し、室温にてジ-ト-ブチルジカーボネイト1.8gを加え、同温度にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、表題化合物390mgを得た。

(工程3)

1-ベンジル-シス-4-ト-ブトキシカルボニルアミノ-3-ピペリジンメタノールの合成

1-ベンジル-シス-4-ト-ブトキシカルボニルアミノ-3-ピペリジンカルボン酸メチル390mgのテトラヒドロフラン6ml溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム100mgを加え、同温度にて1時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、室温にて1時間撹拌してセライト濾過した。濾液を減圧留

去することにより表題化合物342mgを得た。

(工程4)

シス-3-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[4. 2. 0]オクタンの合成

1-ベンジル-シス-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ピペリジンメタノール46mgを10%塩酸-メタノール2mlに溶解し、室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣にクロロホルム4mlを加え、室温にて塩化チオニル1. 5mlを加えて、6時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、得られた残渣にエタノール4mlを加えて溶解し、室温にて3N水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈してクロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=50/10/1)にて精製し、表題化合物15mgを得た。

(工程5)

(1R*, 6R*)-及び(1S*, 6S*)-3-ベンジル-7-{(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3, 7-ジアザビシクロ[4. 2. 0]オクタンの合成

(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸22mgのN, N-ジメチルホルムアミド1ml溶液に、室温にて1, 1'-カルボニルジイミダゾール14mgを加え、同温度にて1時間攪拌した。次いで、室温にてシス-3-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[4. 2. 0]オクタン16mgのN, N-ジメチルホルムアミド1ml溶液を加え、同温度にて15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にてジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R*, 6R*)-体と命名した表題化合物を7. 3mg、高極性物質として、便宜上、(1S*, 6S*)-体と命名した表題化合物9. 6mgを得た。

(工程6)

(1R*, 6R*)-及び(1S*, 6S*)-7-{(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペン

チル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3, 7-ジアザビシクロ[4. 2. 0]オクタンの合成(1R*, 6R*)-及び(1S*, 6S*)-3-ベンジル-7-{(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-3, 7-ジアザビシクロ[4. 2. 0]オクタンを用い、それぞれ参考例49工程5と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、それぞれ無色油状物質として得た。

参考例53

(1S, 7R)-4-{(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-4, 9-ジアザビシクロ[5. 3. 0]デカン

4-ベンジル-9-tert-ブトキシカルボニル-シス-4, 9-ジアザビシクロ[5. 3. 0]デカンを用い、参考例14工程3, 4及び参考例5工程4と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色固体として得た。

参考例54

2-{(2R)-2-((1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル}-2, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 0]オクタン

2-tert-ブトキシカルボニル-2, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 0]オクタンを用い、参考例14工程4及び参考例51工程5と同様の方法で処理して表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

製剤例1

実施例1の化合物0. 1gを生理食塩水900mlに溶解し、更に生理食塩水を加えて全量を1000mlとした後、孔径0. 25µmのメンブランフィルターで除菌濾過した。この溶液を1mlずつ滅菌処理したアンプルに分注し、吸入液剤とした。

製剤例2

実施例1の化合物10gと乳糖70gを均一に混合し、混合末100mgを専用の粉末吸入器に充填し、粉末吸入製剤(1吸入400µg)とした。

【0206】

【発明の効果】本発明の化合物は選択的ムスカリンM₃受容体拮抗作用を有することから副作用が少なく安全であり、また、吸入投与方法においても優れた薬理効果及びその作用持続性を示すことから、呼吸器系疾患等の処置剤として有用である。

【0207】

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	ターム (参考)
A 6 1 K 31/415	6 0 5	A 6 1 K 31/415	6 0 5
31/435	6 0 5	31/435	6 0 5
	6 0 7		6 0 7
31/445		31/445	
31/50	6 0 3	31/50	6 0 3
31/55		31/55	
C 0 7 D 471/04	1 0 4	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
471/10	1 0 1	471/10	1 0 1
487/04	1 3 7	487/04	1 3 7
	1 5 0		1 5 0
487/10		487/10	
(72) 発明者 川上 久美子		F ターム (参考)	4C050 AA01 AA04 BB02 BB04 CC04
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株			CC10 EE02 FF02 FF04 FF05
式会社つくば研究所内			GG03 HH01
(72) 発明者 大脇 健二			4C054 AA02 CC03 DD13 DD24 EE01
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株			FF16
式会社つくば研究所内			4C065 AA04 AA11 BB04 CC01 DD02
(72) 発明者 錦辺 優			EE02 HH03 JJ03 KK05 LL03
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株			PP01
式会社つくば研究所内			4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21
			CB03 CB05 CB11 MA01 MA04
			MA13 NA14 ZA34 ZA59 ZC42